

Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Klinik für Radiologie, Nuklearmedizin und Physikalische Therapie
Sonderbereich Strahlenbiophysik und Strahlenschutz
Institut für Pathologie

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER
DIE KONGLOMERIERUNG VON KOLLOIDALEM ThO_2 UND
DOSISBERECHNUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Veronika Annette H a a s e

aus Berlin

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

Klinik für Radiologie, Nuklearmedizin und Physikalische Therapie

Sonderbereich Strahlenbiophysik und Strahlenschutz

Institut für Pathologie

Elektronenmikroskopische Untersuchungen über
die Konglomerierung von kolloidalem ThO_2 und
Dosisberechnungen

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin



vorgelegt von

Veronika Annette Haase

aus Berlin

Referent: Prof. Dr. A. Kaul

Korreferent: Prof. Dr. W. Schwarz



Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 5. 2. 1977

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung
2. Material und Methoden
 - 2.1. Herstellungsverfahren des radioaktiven Kolloids
 - 2.2. Tierversuche
 - 2.3. Materialaufbereitung für das Elektronen- bzw. Lichtmikroskop
 - 2.4. Auszählverfahren
 - 2.5. Dosisberechnung
3. Ergebnisse
 - 3.1. Maus
 - 3.1.1. Ergebnisse der Auszählung
 - 3.1.2. Berechnung der mittleren Selbstabsorption
 - 3.1.3. Berechnung der Dosisleistung als Funktion des Abstandes vom Konglomerat
 - 3.1.4. Berechnung der mittleren Dosisleistung in der Umgebung von Konglomeraten
 - 3.1.5. Berechnung der mittleren Organdosisleistung
 - 3.1.6. Morphologische Untersuchungsbefunde der Leber
 - 3.2. Kaninchen
 - 3.2.1. Ergebnisse der Auszählung
 - 3.2.2. Berechnung der mittleren Selbstabsorption
 - 3.2.3. Dosisleistung als Funktion des Abstandes vom Konglomerat und mittlere Dosisleistung
 - 3.2.4. Berechnung der mittleren Organdosisleistung
4. Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse
5. Literatur

Die Untersuchungen wurden im Rahmen eines EURATOM/BMFT-Forschungsvorhabens durchgeführt, an dem die Universität des Saarlandes (Institut für Biophysik), das Krebsforschungszentrum Heidelberg (Institut für Nuklearmedizin) und die Sektion Biophysik an der hiesigen Klinik für Radiologie, Nuklearmedizin und Physikalische Therapie beteiligt sind.

1. Einleitung und Problemstellung

Zwischen 1930 und 1945 wurde Thorotrast als Röntgenkontrastmittel von der Firma HEYDEN hergestellt. Es wurde zur Darstellung der menschlichen Kolonschleimhaut, der Bronchien und der Harnblase, sowie zur Hepatolienographie, Angiokardiographie, Aortographie, retrograden Pyelographie, aber auch zur Gefäßdarstellung und zur neurologischen Diagnostik von Hirntumoren verwendet. Die injizierte Menge Kontrastmittel betrug dabei, je nach Untersuchung, zwischen 15 und 100 cm³, entsprechend 0,2 bis 1,4 cm³/kg Körpergewicht.

Thorotrast lagert sich in den zur Phagozytose befähigten Zellen des RHS ab, besonders in Milz, Leber - hier vor allem den Kupfferschen Sternzellen - regionären Lymphknoten und rotem Knochenmark. Im Skelett erscheint nur ²²⁸Ra und ²²⁴Ra aus der ²³²Th-Zerfallsreihe. Man hat festgestellt, daß etwa 88% der insgesamt injizierten ²³²Th-Aktivität in Milz und Leber, 9% im Knochenmark retiniert werden. (KAUL 1969).

Schon OKA beobachtete 1929 am Kaninchen, daß hier die Ausscheidung von Thorotrast verschwindend gering ist. (OKA 1929). Beim Menschen werden bis zu 6% des applizierten Kolloids ausgeschieden. (KAUL 1969). Von den Folgeprodukten der ²³²Th-Zerfallsreihe werden im wesentlichen ²²⁸Ra (0,03%/die), ²²⁴Ra (1,8%/die), ²²⁰Rn (8%) (RUNDO 1958, GRILLMAIER et al. 1964) und ²¹²Pb (0,8%/die) eliminiert. (KAUL 1963, 1965).

Obwohl Thorotrast schon kurz nach seiner Einführung als ausgezeichnetes Kontrastmittel für röntgenologische Untersuchungen anerkannt wurde, warnten bereits JAFFE 1929 (JAFFE 1929) und WEISER 1930 (WEISER 1930) vor der biologischen Strahlenwirkung des radioaktiven Kolloids. 1933 wurde von verschiedenen Autoren die karzinogene Wirkung des Kontrastmittels beschrieben, wobei die Entwicklung von Tumoren mit einer Latenzzeit zwischen 10 und 20 Jahren nach Injektion erfolgt. Diese Vermutung bestätigte sich, es wurden in der Folgezeit eine Vielzahl von Spätschäden beobachtet, besonders Parenchymschäden in Leber und Milz, die zu Zirrhose, Endotheliomen und Karzinomen füh-

ren, Granulome und Sarkome an der Injektionsstelle, Nieren- und Knochenmarksschädigungen, außerdem Chromosomenaberrationen. Auf speziellen Thorotrastsymposien wurde über Spätwirkungen der Thorotrastzufuhr vorgetragen. (IAEA 1965, NEW YORK 1967, RISO 1973).

Es ist bis heute aber noch nicht ausreichend geklärt, welche der drei Noxen - die Radioaktivität, der mechanische oder der chemisch unspezifische Reiz - zu diesen Veränderungen der zellulären Strukturen führen. Zur weiteren Klärung des Problems ergibt sich die Notwendigkeit der Kenntnis der Strahlendosis bzw. der Strahlendosisleistung in den Organen des RHS unter Berücksichtigung der Selbstabsorption. Hierzu ist es erforderlich, den Konglomerierungsprozeß bzw. das Verteilungsmuster der Thorotrastteilchen in Abhängigkeit von der Zeit nach Applikation des Kontrastmittels und der injizierten Menge kennenzulernen.

In der folgenden Arbeit wird die Strahlendosis in bestimmten Abständen von Thorotrastkonglomeraten in der Leber verschiedener Tiere ermittelt. Darüber hinaus wird die mittlere Strahlendosis bzw. Strahlendosisleistung um ein solches Konglomerat berechnet.

2. Material und Methoden

2.1. Herstellungsverfahren des radioaktiven Kolloids

Zur Beobachtung der Größe und der Veränderung der ThO_2 -Aggregate mit der Zeit wurden Tierexperimente an Kaninchen (KAUL 1969) und Mäusen (FÖLL 1977) unternommen. Den Tieren wurde kolloidales ThO_2 in Eigenherstellung injiziert. Dieses Thoriumdioxidsol, im folgenden analog dem ehemaligen Handelsprodukt auch als Thorotrast bezeichnet, wurde wie folgt hergestellt: Thoriumdioxid wurde in 0,2n Salzsäure peptisiert und das so erhaltene Sol nach Stabilisierung mit Gelbdextrin auf einen pH-Wert von 8,1-8,3 und die Konzentration auf 25 Gewichtsprozent Thorotrast eingestellt.

Thorotrast enthält im wesentlichen ^{232}Th , das als Mutternuklid der natürlichen Thoriumreihe beim Zerfall Folgeprodukte bildet, die α - bzw. β - und γ -Strahler sind. Die unter Berücksichtigung der Emissionswahrscheinlichkeiten berechneten Energien pro Zerfall der α -Teilchen und deren Reichweiten in Wasser sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Lfd. Nummer des Zerfalls- produktes	Radio- nuklid	Energie der α -Teilchen (MeV)	Reichweite R_i in Wasser (μm)
1	^{232}Th	4,00	26,4
4	^{228}Th	5,39	42,0
5	^{224}Ra	5,66	44,5
6	^{220}Rn	6,28	52,4
7	^{216}Po	6,77	58,9
9	^{212}Bi	6,05*(0,36*)	49,5
10	^{212}Po	8,78*(0,64*)	88,6

Tabelle 1 Physikalische Eigenschaften der beim Zerfall von ^{232}Th und seinen Folgeprodukten emittierten α -Teilchen.
(nach KATO 1967)

Die Aktivitätsverhältnisse für das Organ Leber von Maus, Mensch und Kaninchen zwischen ^{232}Th und seinen Folgeprodukten sind aus Tabelle 2 zu ersehen.

Aktivitäts- verhältnisse	Leber		
	Kaninchen	Maus	Mensch
$p_{1,1}$	1	1	1
$p_{4,1}$	0,44	0,40	0,35
$p_{5,1}$	0,33	0,138	0,24
$p_{6,1}$	0,33	0,111	0,19
$p_{7,1}$	0,33	0,111	0,19
$p_{9,1}$	0,12	0,08	0,07
$p_{10,1}$	0,12	0,08	0,07

Tabelle 2 Aktivitätsverhältnisse $p_{i,1}$ zwischen ^{232}Th und seinen Folgeprodukten im Zustand des stationären Gleichgewichtes.
(Organ: Leber) (nach KAUL 1969 und FÖLL 1977, Maus)

Weiterhin wurde kommerziell hergestelltes Thorotrast (Firma FELLOWS TESTAGAR, Detroit, Michigan, Anaheim Cal. - Thorotrast, 24-26% stabilized colloidal Thorium Dioxid by Volume) und kolloidales Zirkondioxid (ZrO_2) "Zirkonotrast" zur Injektion verwendet. Zirkonotrast wurde durch Elektrodialyse von Zirkoniumoxychlorid hergestellt. Das so erhaltene amorphe Sol wurde durch Hitzebehandlung in ein kristalloides Sol umgewandelt, das nach Stabilisierung mit Gelbdextrin mit Natronlauge neutralisiert und auf die gewünschte Konzentration von 13 Gewichtsprozent Zirkonotrast eingestellt wurde.

2.2. Tierversuche

Weiblichen Mäusen der Rasse CF₁ mit einem mittleren Gewicht von 25g und einem Alter von 8 Wochen wurden 250 μ l Thorotrast in die Schwanzvene gespritzt. Nach 1, 5, 10, 20, 50, 70, 100 Tagen wurden je zwölf Tiere getötet, um ihnen die Organe Leber, Milz, Knochenmark und Knochen für gammaspektrometrische und autoradiographische Untersuchungen zu entnehmen. (FÖLL 1977). Weiteren drei Gruppen wurden nur 125 μ l, 25 μ l Thorotrast bzw. 250 μ l Thorotrast (TESTAGAR) injiziert. Diese Tiere wurden nach 100 Tagen getötet. Außerdem wurden einer Tiergruppe 250 μ l Zirkonotrast injiziert. Die Versuchsdauer für diese Tiere betrug 50 Tage.

Männlichen Kaninchen der Rasse Gelbsilber wurden jeweils 2 cm³ Thorotrast in die Ohrvene injiziert. Die Tiere waren 9 Monate alt und wogen 3080 $\pm$ 300g. Die Tiere wurden nach 1, 3, 10, 20, 54, 62, 84, 103, 151, 221, 326, 392 Tagen getötet, um ihnen ebenfalls die Organe Leber, Milz, Knochenmark und Knochen zu entnehmen. (KAUL 1969).

2.3. Materialaufbereitung für das Elektronen- bzw. Lichtmikroskop

Das Versuchsmaterial Leber (Maus) wurde zur elektronenmikroskopischen Betrachtung aufbereitet. Das frisch entnommene Material wurde geteilt. Die eine Hälfte wurde sofort in Glutaraldehydlösung eine Stunde anfixiert, danach in kleine Würfel von circa 2 mm Kantenlänge zerschnitten und nochmals drei Stunden in Glutaraldehyd fixiert, anschließend mehrmals in Cacodylatpuffer gewaschen. Danach wurde mit Osmiumlösung eine Stunde nachfixiert. Dann wurde das Material mehrmals in Veronalacetatpuffer gewaschen und in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert. Die andere Hälfte des Materials wurde gleich in kleine Würfel zerteilt und eine Stunde in Osmiumlösung fixiert. Anschließend wurde das Material wie oben in Veronalacetatpuffer gewaschen und in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert. Beide Teile wurden in Mikropal eingebettet. Die Ultradünnschnitte wurden mit Mikrotomen der Firma LKB Stockholm angefertigt. Die Schnitte wurden unkontrastiert mit einem Elektronenmikroskop der Firma Siemens Typ 101 angeschaut, immer mit 2400 facher Vergrößerung. Es wurden zufällig gewählte Gesichtsfelder jedes Untersuchungszeitpunktes fotografiert (Nachvergrößerung von 2,3).

Es resultiert also eine Gesamtvergrößerung von 1:5520. Für die histologische Betrachtung wurden Vergrößerungen bis zu 14000 (Nachvergrößerung von 2,3) angefertigt, um die einzelnen Strukturen besser erkennen zu können.

2.4. Auszählverfahren

Die auf den zur Auszählung angefertigten Fotos zu beobachtenden Thorotrastkonglomerate wurden in vier Größenklassen eingeteilt; dazu wurden die Konglomerate zur Bestimmung ihrer mittleren Durchmesser mit einem Lineal ausgemessen und je nach Größe (als Mittelwerte aus jeweils größtem und kleinstem Durchmesser) einer der vier folgenden Flächenklassen zugeordnet.

Flächen- klasse	Durchmesser		Radius a Natur (μm)
	Bild (cm)	Natur (μm)	
1	0-0,1	0,0905	0,045
2	0,1-0,5	0,543	0,272
3	0,5-1,5	1,81	0,905
4	1,5	5,005	1,78

Tabelle 3 Größenklassen der in Mäuselebern ausgemessenen Thorotrastkonglomerate.

Von den Lebern der Kaninchen wurden nach Formalinfixierung in üblicher Weise histologische Paraffinschnitte hergestellt, und das Teilchengrößenspektrum im Bildanalysator (Flying-Spot-Abtastverfahren) ermittelt. (HINDRINGER et al. 1972). Dazu wurden kontrastreiche Mikrofotos von ungefärbten Paraffinschnitten pro Organprobe und Untersuchungszeitpunkt hergestellt. Es wurden mindestens zehn willkürlich gewählte Gesichtsfelder mit einer 40 fachen Vergrößerung im Dunkelfeld fotografiert. Beim Flying-Spot-Abtastverfahren werden die Mikrofilme fortlaufend in das Gerät eingegeben, die einzelnen Bilder nach einer

Grauschwelle bewertet und mit einer lokalen Auflösung von 240×240 Bildpunkten (bit) on-line in den Kernspeicher eines Rechners übertragen.

Beim Zählen von unregelmäßigen Strukturen am histologischen Schnitt treten Fehler auf, wenn man die Zählwerte auf ein bestimmtes Volumen umrechnen will. Dieser Fehler wird durch das Verhältnis von Strukturgröße und Schnittdicke bestimmt. Unter vereinfachender Annahme kugelsymmetrischer Teilchen wurde daher eine Korrektur der Zählergebnisse für Maus und Kaninchen nach ABERCROMBIE durchgeführt. (loc. cit. HINDRINGER 1972):

$$N = n \times T / 2a + T \quad (\text{Gleichung 1})$$

N = tatsächliche Kugelanzahl im Schnitt im Bezugsvolumen

n = gezählte Kugelanzahl im Schnitt im Bezugsvolumen

T = Schnittdicke

a = Kugelradius

Radius a des Konglomerates (μm)	Korrektur- faktor
0,045	0,438
0,272	0,114
0,905	0,037
1,78	0,019

Tabelle 4 Korrekturfaktoren nach ABERCROMBIE für unterschiedliche Radien der Konglomerate (Maus, Leber).

2.5. Dosisberechnung

Die Berechnung der Selbstabsorption der α -Teilchen in den Thorotrastkonglomeraten wurde nach der von KATO vorgeschlagenen Methode durchgeführt. (KATO 1967). Hierbei wird von kugelsymmetrischen Konglomeraten mit dem Radius a ausgegangen und darüberhinaus angenommen, daß die Thoriumfolgeprodukte homogen in den Konglomeraten verteilt sind.

Die α -Teilchen werden isotrop emittiert und geben ihre Energie mit einem konstanten LET (linearer Energie-Transfer) auf geraden Bahnen an den Absorber (Thorotrast) ab.

Für das i-te ^{232}Th - Folgeprodukt ergibt sich nach den Überlegungen von KATO die Dosisleistung als Funktion des Abstandes d von der Konglomeratoberfläche unter Berücksichtigung der mittleren Selbstabsorption $\bar{f}$ und den Geometriefaktoren G zu:

$$\begin{aligned} \dot{D}(d) &= \frac{N}{n} \cdot \sum_i p_i E_i G = \frac{\rho N_0 \lambda}{n A} \cdot \sum_i p_i E_i G = \\ &= 0,686 \cdot \sum_i p_i E_i G (\text{MeV}) G \end{aligned}$$

(Gleichung 2)

$$\bar{f} = \frac{\sum_i p_i E_i f_i}{\sum_i p_i E_i}$$

(Gleichung 3)

Hierbei bedeuten:

n = Verhältnis der Reichweiten in Gewebe und Thorotrast ($n=2,6$)

ρ = Massendichte von Thoriumdioxid ($=9,87 \text{ g/cm}^3$)

A = Molekulargewicht von $^{232}\text{ThO}_2$ (264 g/mol)

N_0 = AVOGADRO'sche Zahl ($6,02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$)

λ = Zerfallskonstante von ^{232}Th ($0,495 \times 10^{-10} \text{ Jahr}^{-1}$)

Der Ausdruck für die in der Umgebung eines Konglomerats vom Radius a herrschende mittlere Dosisleistung lautet:

$$\bar{D}(a) = \frac{\frac{4}{3} \pi \cdot a^3 \cdot N \cdot \sum_i p_i E_i (1 - f_i)}{\frac{4}{3} \pi [(a + 88,6)^3 - a^3]} =$$

$$\frac{0,178 \times 10^5 (1 - \bar{f}) \sum_i p_i E_i \text{ (MeV)}}{(1 + \frac{88,6}{a})^3 - 1} \quad \text{(Gleichung 4)}$$

Unter Berücksichtigung der in den Schnitten beobachteten prozentualen Teilchenzahl pro Flächenklasse läßt sich mit der mittleren Dosisleistung $\bar{D}(a)$ die mittlere Organdosisleistung $\bar{\bar{D}}(a)$ wie folgt ermitteln:

$$\bar{\bar{D}} = \sum_{\nu} f_{\nu} \cdot \frac{n_{\nu}}{N} \cdot \bar{D}(a_{\nu}) \quad \text{(Gleichung 5)}$$

Hierbei bedeuten:

$$f_{\nu} = \frac{\varphi_{\nu} \cdot n_{\nu}}{\sum_{\nu} \varphi_{\nu} \cdot n_{\nu}}$$

$$\varphi_{\nu} = \frac{F_{\nu}}{F_1}$$

n_{ν} = Zahl der in einem Schnitt tatsächlich vorhandenen Teilchen der Flächenklasse F nach ABERCROMBIE-Korrektur

ν = laufende Nummer der Flächenklasse

F_1 = erste (kleinste) Flächenklasse

Diese Wichtung berücksichtigt, daß ein Wachstum der Konglomerate zu Ungunsten der kleinen Teilchen mit der Maßgabe stattfindet, daß die Gesamtmenge an Thorotrast im Organ bzw. Schnitt konstant bleibt.

Flächen- klasse	1.Tag Tho ₂	5.Tag Tho ₂	10.Tag Tho ₂ (250µl)	20.Tag Tho ₂	50.Tag Tho ₂	50.Tag ZrO ₂ (250µl)	70.Tag Tho ₂ (250µl)	100.Tag Tho ₂	100.Tag Tho ₂ (125µl)	100.Tag Tho ₂ (25µl)	100.Tag Testagar (250µl)
1	568	193	101	-	-	-	10	4	-	-	24
2	554	819	469	148	19	35	77	28	19	32	87
3	12	20	28	51	5	16	28	6	3	12	3
4	-	2	-	-	-	-	1	-	-	-	-
D	-	1,5	-	-	-	-	1,3	-	-	-	-
Summe	1134	1034	598	199	24	51	116	58	27	44	114

1
4
1

Tabelle 5 Gezählte Teilchen in den Leberzellen der Maus
(D=Durchmesser der Konglomerate).

3. Ergebnisse

3.1. Maus

3.1.1. Ergebnisse der Auszählung

Bei der Auszählung und Zuordnung der Teilchen zu den in Tabelle 3 angegebenen Flächenklassen, ergeben sich die in den Tabellen 5 und 6 für unterschiedliche Dauer der Thorotrastspeicherung angegebenen Teilchenzahlen. Es wurde zwischen Teilchen unterschieden, die in den Leberzellen gespeichert, und solchen, die in den Sternzellen zu beobachten sind. Der Grund hierfür ist, daß ein Umverteilungsprozeß zwischen Stern- und Leberzellen stattfindet und außerdem die Sternzellen aufgrund ihrer ausgeprägten Phagozytosefähigkeit stärker am Speicherungsprozeß teilhaben. Darüberhinaus ist die Schädigung der beiden Zellarten von unterschiedlicher Ausprägung, was aus dem elektronenmikroskopischen Bild deutlich wird.

Für die Beurteilung des Größenklassenspektrums als Funktion der Dauer der Thorotrastspeicherung sowie für die Berechnungen von Selbstabsorption, Dosisleistung und mittlerer Organdosisleistung ist eine solche Unterscheidung nicht nötig; es wurde deshalb die Summe der in Leberzellen und Sternzellen beobachteten Teilchen gebildet und in Tabelle 7 aufgenommen.

Die jeweilige Zahl der beobachteten Teilchen wurde - wie oben beschrieben - nach der Methode von ABERCROMBIE korrigiert. In den Abbildungen 1 bis 18 ist der prozentuale Anteil von Teilchen der verschiedenen Flächenklassen an der Gesamtzahl beobachteter Teilchen als Funktion der Dauer der Thorotrastspeicherung dargestellt. Es zeigt sich, daß bis auf die Ergebnisse für 20 Tage nach Thorotrastapplikation der Anteil der Teilchen der Flächenklasse 1 an der Gesamtzahl am größten ist. Besonders hoch ist er am 1. Tag nach Thorotrastapplikation, scheint sich aber zu einem späteren Zeitpunkt auf einen prozentualen Anteil zwischen 50 und 60% einzupendeln. Es muß also im Verlauf der Dauer der Thorotrastspeicherung ein Konglomerierungsprozeß stattfinden, der nach 5 bis 10 Tagen im wesentlichen abgeschlossen ist. Als Beweis für diesen Konglomerierungsprozeß ist auch die Zunahme des prozentualen Anteils von Teilchen der Flächenklasse 2 fünf Tage nach Thorotrast-

Flächen- klasse	1.Tag ThO ₂	5.Tag ThO ₂	10.Tag ThO ₂ (250µl)	20.Tag ThO ₂	50.Tag ThO ₂	50.Tag ZrO ₂ (250µl)	70.Tag ThO ₂ (250µl)	100.Tag ThO ₂	100.Tag ThO ₂ (125µl)	100.Tag ThO ₂ (25µl)	100.Tag Nestagar (250µl)
1	2513	324	291	63	932	135	1200	534	206	687	1000
2	526	922	990	1228	2962	1223	1656	1144	1735	1753	3291
3	96	225	153	365	664	653	414	195	712	895	289
4	39	43	24	15	24	3	15	1	-	6	15
D	2,765	2,04	1,87	1,85	1,9	1,83	2,14	1,55	-	1,82	1,76
Summe	3174	1514	1458	1671	4582	2014	3385	1874	2653	3341	4595

Tabelle 6 Gezählte Teilchen in den Sternzellen von Mäuselebern (D=Durchmesser der Konglomerate).

Flächen- klasse	1.Tag ThO ₂	5.Tag ThO ₂	10.Tag ThO ₂ (250 μ l)	20.Tag ThO ₂	50.Tag ThO ₂	50.Tag ZrO ₂ (250 μ l)	70.Tag ThO ₂ (250 μ l)	100.Tag ThO ₂ (125 μ l)	100.Tag ThO ₂ (25 μ l)	100.Tag Testagar (250 μ l)
1	3081	517	392	63	932	135	1210	538	206	687
2	1080	1714	1459	1376	2981	1258	1733	1172	1754	1785
3	108	245	181	416	669	669	442	201	720	907
4	39	45	24	15	24	3	16	1	-	6
Summe	4308	2548	2056	1870	4606	2065	3401	1912	2680	3385
										4709

Tabelle 7 Gezählte Teilchen in Leber- und Sternzellen von Mäuselebern.

- Abbildung 1 bis 4 Prozentualer Anteil der Teilchen der Flächenklassen 1 bis 4 zu verschiedenen Zeiten nach Thorotrastapplikation. (Maus, Leberzellen)
- Abbildung 5 Prozentualer Anteil der Teilchen der Flächenklassen 1 bis 3 als Funktion der Dauer der Thorotrastspeicherung. (Maus, Leberzellen)
- Abbildung 6 Prozentualer Anteil der Teilchen der Flächenklassen 1 bis 3 als Funktion des Volumens der Thorotrastinjektion - Dauer der Thorotrastspeicherung 100 Tage. (Maus, Leberzellen)

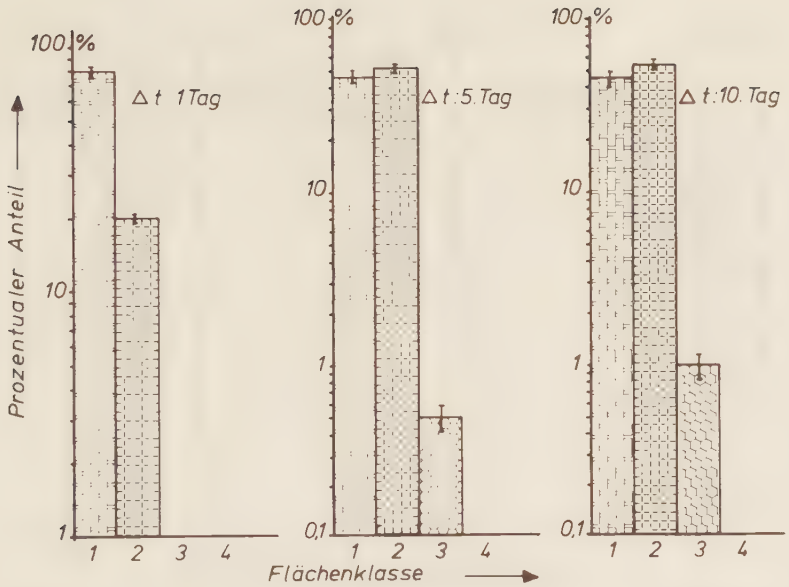


Abbildung 1

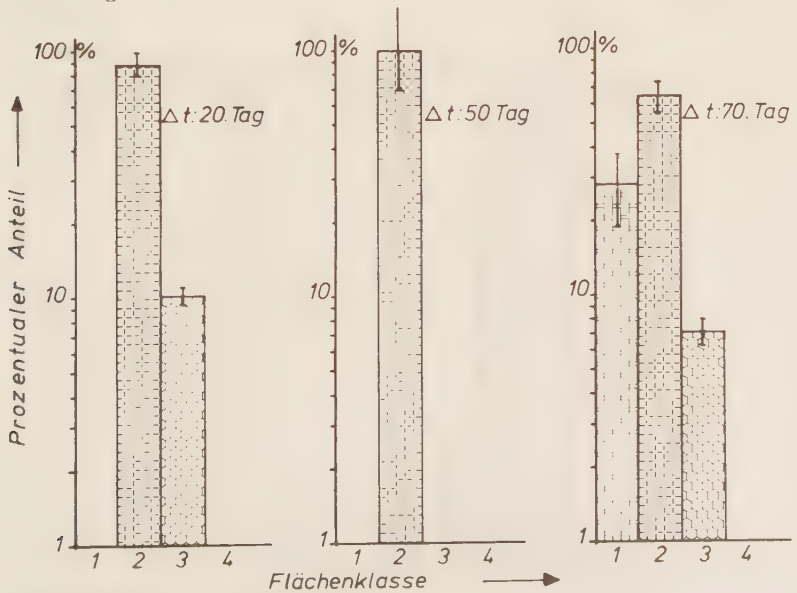


Abbildung 2

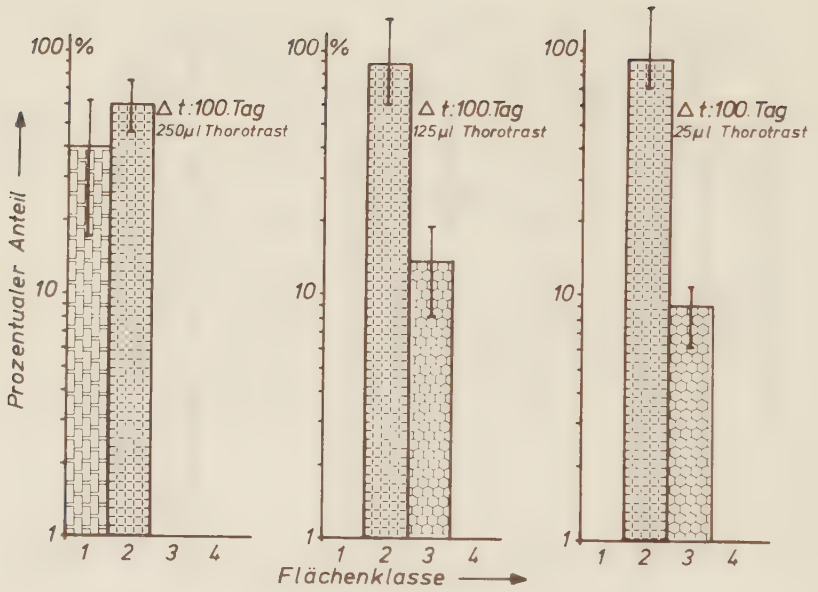


Abbildung 3

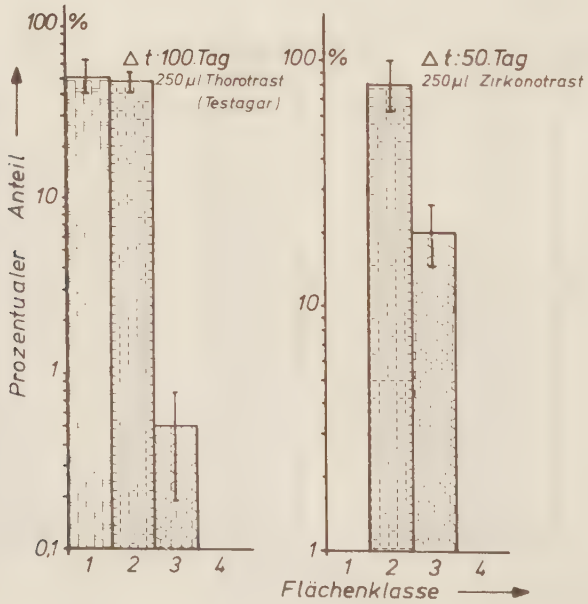


Abbildung 4

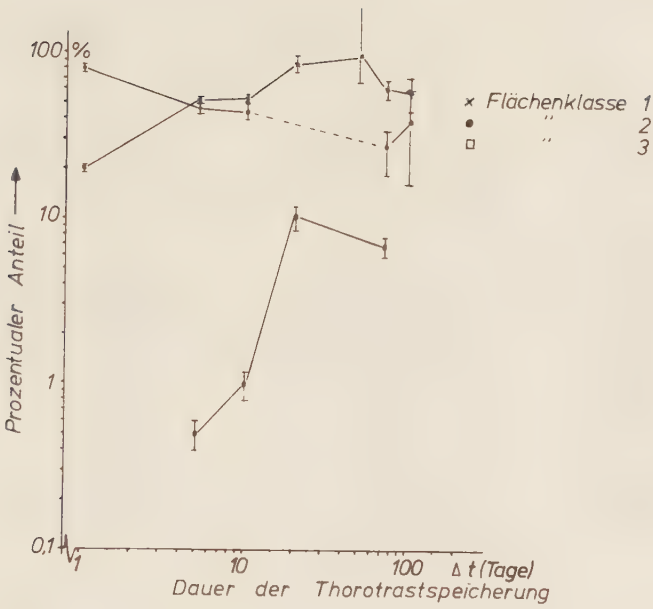


Abbildung 5

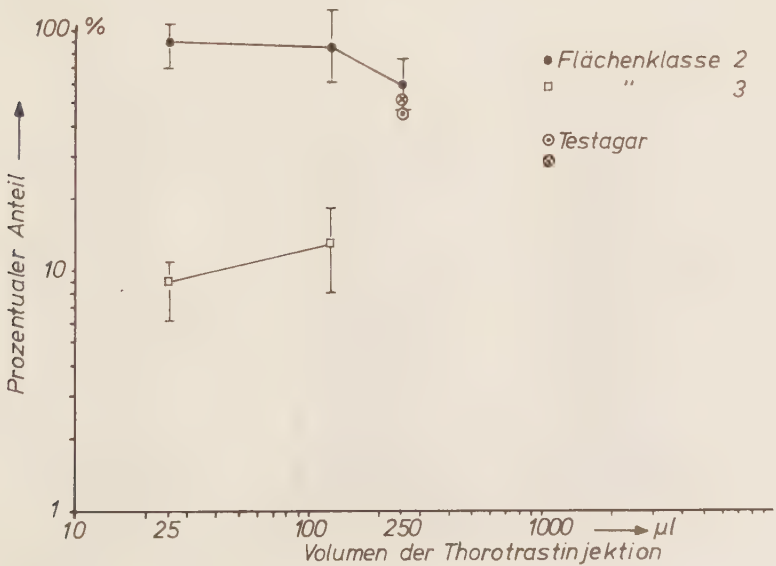


Abbildung 6

- Abbildung 7 bis 10 Prozentualer Anteil der Teilchen der Flächenklassen 1 bis 4 zu verschiedenen Zeiten nach Thorotrastapplikation. (Maus, Sternzellen)
- Abbildung 11 Prozentualer Anteil der Teilchen der Flächenklassen 1 bis 3 als Funktion der Dauer der Thorotrastspeicherung. (Maus, Sternzellen)
- Abbildung 12 Prozentualer Anteil der Teilchen der Flächenklassen 1 bis 3 als Funktion des Volumens der Thorotrastinjektion - Dauer der Thorotrastspeicherung 100 Tage. (Maus, Sternzellen)

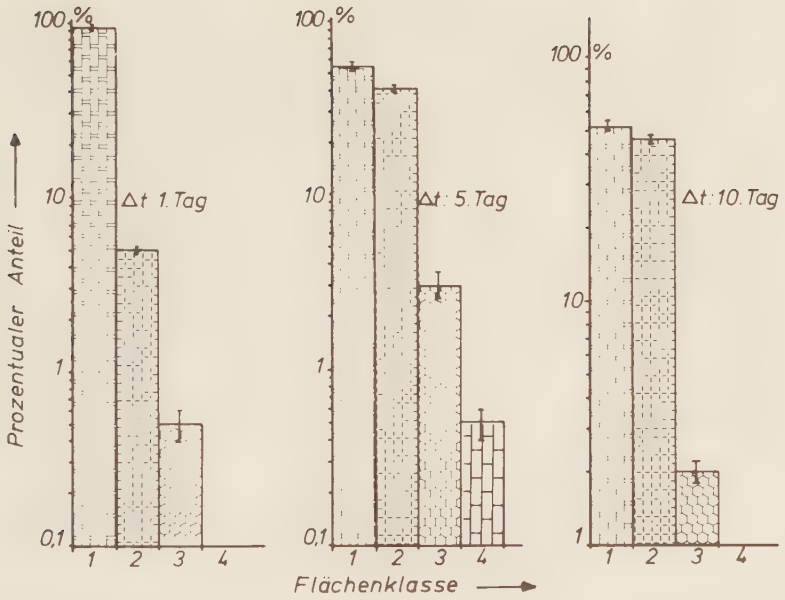


Abbildung 7

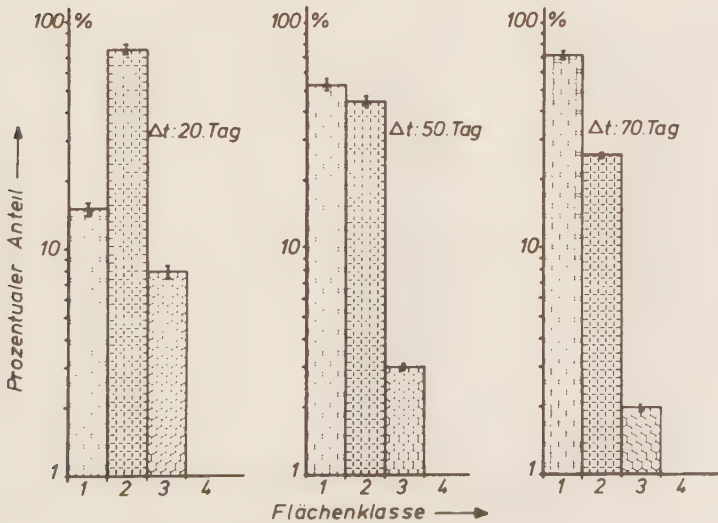


Abbildung 8

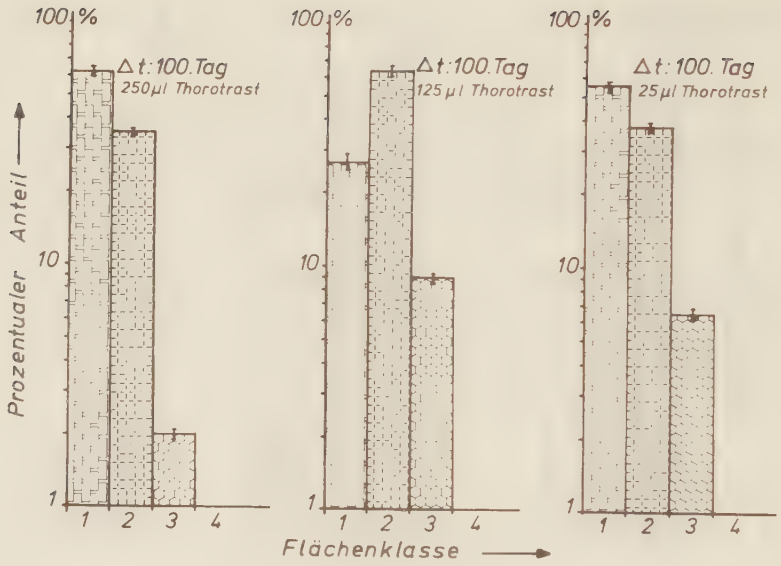


Abbildung 9

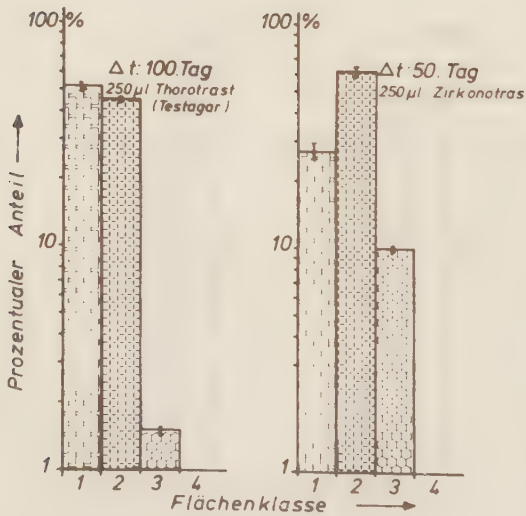


Abbildung 10

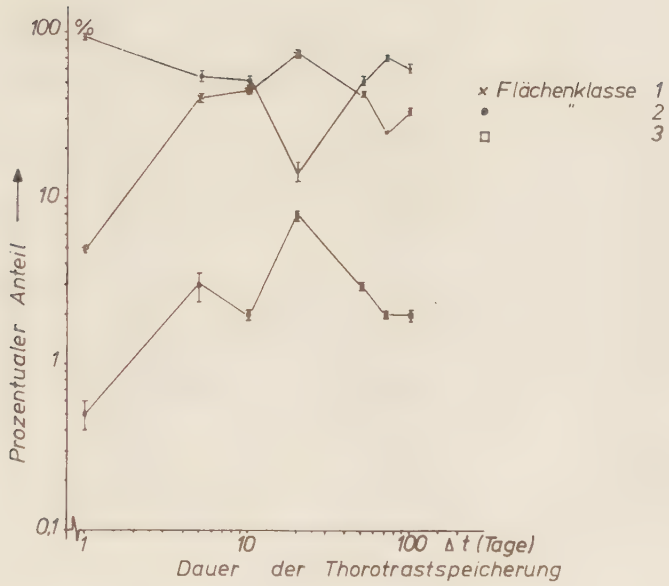


Abbildung 11

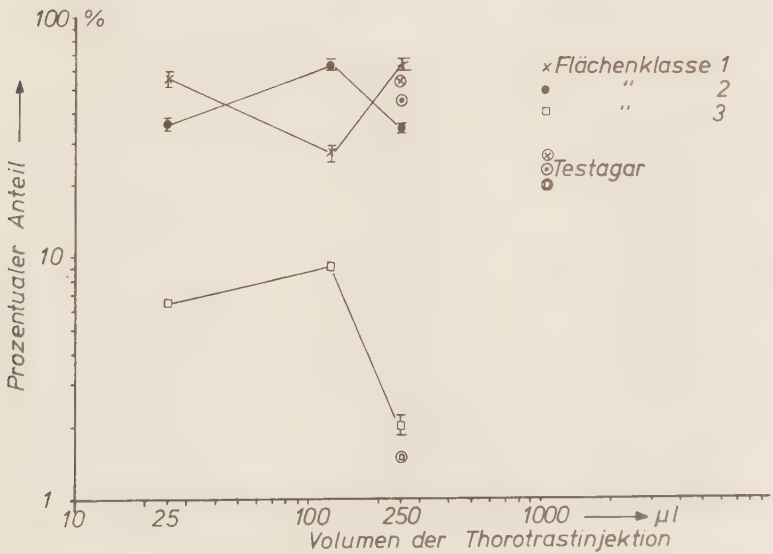


Abbildung 12

- Abbildung 13 bis 16 Prozentualer Anteil der Teilchen der Flächenklassen 1 bis 4 zu verschiedenen Zeiten nach Thorotrastapplikation. (Maus, Leber- und Sternzellen)
- Abbildung 17 Prozentualer Anteil der Teilchen der Flächenklassen 1 bis 3 als Funktion der Dauer der Thorotrastspeicherung. (Maus, Leber- und Sternzellen)
- Abbildung 18 Prozentualer Anteil der Teilchen der Flächenklassen 1 bis 3 als Funktion des Volumens der Thorotrastinjektion - Dauer der Thorotrastspeicherung 100 Tage. (Maus, Leber- und Sternzellen)

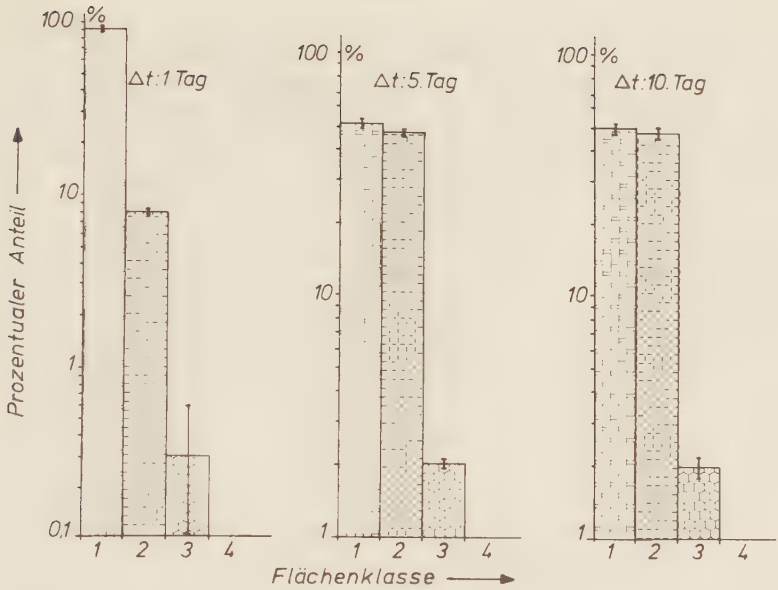


Abbildung 13

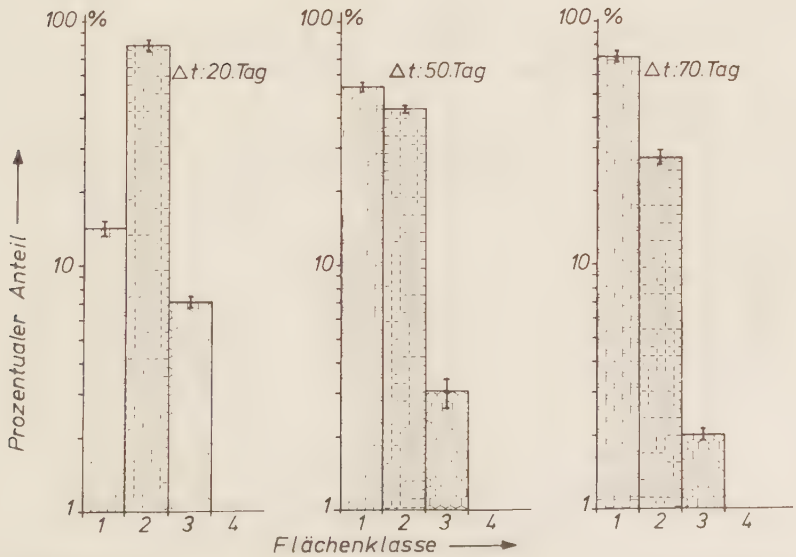


Abbildung 14

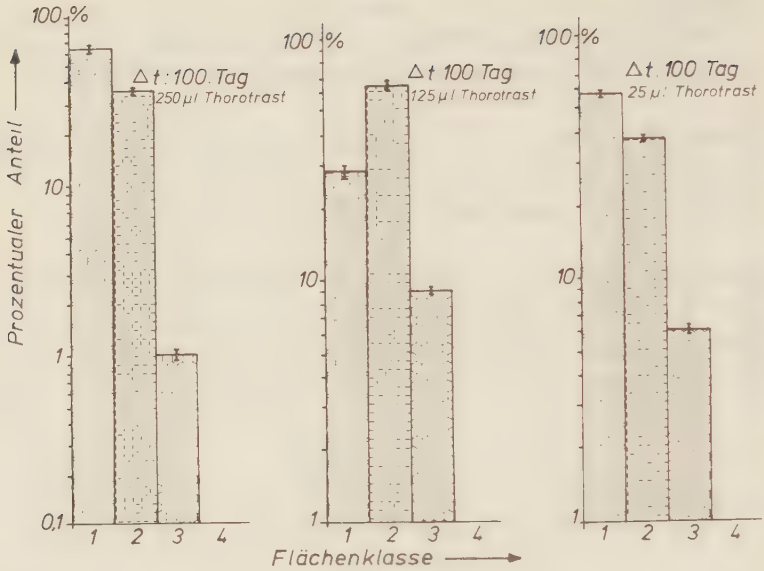


Abbildung 15

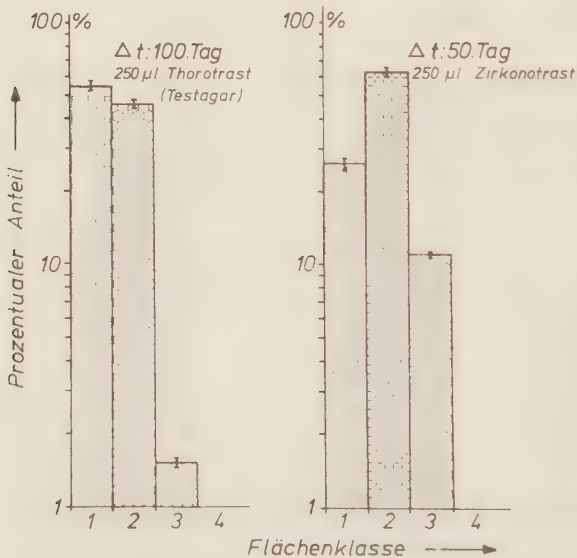


Abbildung 16

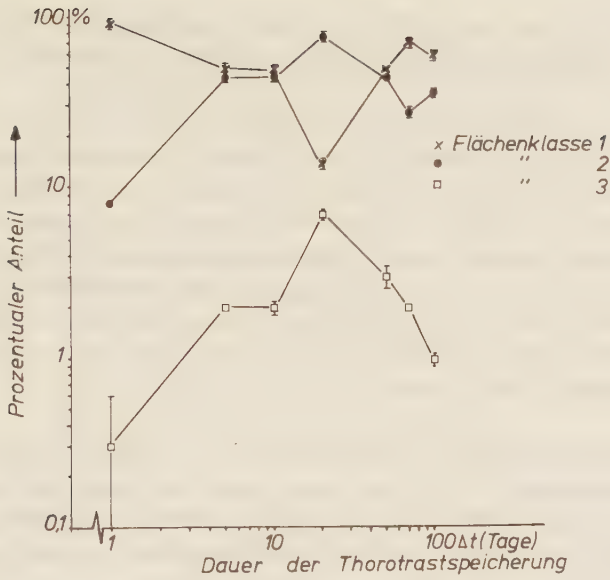


Abbildung 17

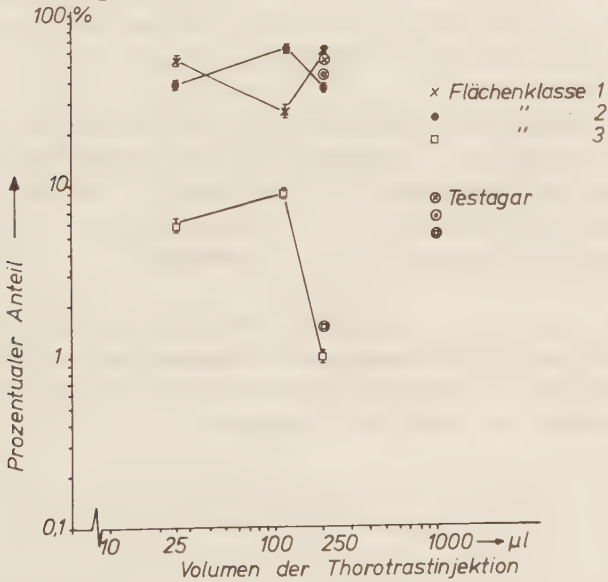


Abbildung 18

applikation zu werten. Erst zu diesem Zeitpunkt beobachtet man einen nennenswerten prozentualen Anteil der Teilchen der Flächenklasse 3.

Der Wiederanstieg von Teilchen der Flächenklasse 2 zwanzig Tage nach Thorotrastapplikation ist sicher nicht auf einen biologischen Vorgang zurückzuführen: die Ergebnisse nach 20 tägiger Dauer der Thorotrast-speicherung dürften deshalb fehlerhaft sein. Fehler bei der Aufbereitung des Versuchsmaterials für die elektronenmikroskopischen Schnitte oder auch nur die zufällige Auswahl von nur einigen Gesichtsfeldern in bezug auf die große Zahl der vorhandenen, könnten zu einer derartigen Änderung der zu beobachtenden Zahl der Teilchen und damit auch des prozentualen Anteils geführt haben.

Für das Flächenklassenspektrum nach Applikation von 125 μ l Thorotrast und eine Versuchsdauer von 100 Tagen ergibt sich eine Abweichung gegenüber den Flächenklassenspektren für Injektionsvolumina von 25 und 250 μ l Thorotrast. Da nach den Untersuchungen von HAMPTON und ROSARIO (HAMPTON et al. 1967) festgestellt wurde, daß der Konglomerierungsprozeß und die zelluläre Schädigung nicht vom injizierten Volumen abhängen, dürften die Ergebnisse für das Injektionsvolumen von 125 μ l nur durch die oben diskutierten Fehlerquellen zu erklären sein.

Ein Vergleich zwischen den Kolloiden Thorotrast und Zirkonotrast für die Injektion von 250 μ l und eine Versuchsdauer von 50 Tagen läßt sich bei der vorliegenden Versuchsanordnung nicht ziehen. Zu bemerken ist allein der gleichartige Aspekt des elektronenmikroskopischen Bildes in bezug auf die Schädigung der zellulären Strukturen.

Zwischen Thorotrast aus eigener Herstellung und Thorotrast der Firma TESTAGAR besteht für Injektionsvolumina von 250 μ l und eine Versuchsdauer von 100 Tagen kein statistisch abzusichernder Unterschied im Größenklassenspektrum und seinem Verteilungsmuster.

Lfd. Nr. des Zerfalls- produktes	Selbstabsorption der unter- schiedlichen Flächenklassen			
	1	2	3	4
i=1	0,0033	0,02	0,0668	0,1315
i=4	0,0021	0,0126	0,0420	0,0826
i=5	0,0020	0,0119	0,0396	0,0780
i=6	0,0017	0,0101	0,0337	0,0662
i=7	0,0015	0,0090	0,030	0,0619
i=9	0,0018	0,0107	0,0357	0,0701
i=10	0,0010	0,0060	0,0199	0,0392

Tabelle 8 Selbstabsorption f_i von ^{232}Th und Folgeprodukten in Leber von Maus und Mensch (i=lfld. Nummer des Zerfallsproduktes).

Flächen- klasse	Mittlere Selbstabsorption $\bar{f}$	
	Maus	Mensch
1	0,00248	0,00239
2	0,01497	0,01437
3	0,04994	0,04117
4	0,09850	0,09469

Tabelle 9 Mittlere Selbstabsorption $\bar{f}$ für Leber von Maus und Mensch.

3.1.2. Berechnung der mittleren Selbstabsorption

Die mittlere Selbstabsorption $\bar{f}$ in den Konglomeraten der verschiedenen Flächenklassen wurde nach KATO aus Gleichung 3 bestimmt. Die mittleren Energien pro Zerfall der α -Teilchen E_1 sind aus Tabelle 1 zu entnehmen, die Aktivitätsverhältnisse $p_{i,1}$ aus Tabelle 2.

Die Selbstabsorption f_i des i-ten Folgeproduktes der ^{232}Th -Zerfallsreihe läßt sich nach KATOS Überlegungen mit der Bedingung $R_i \geq 2na$ aus folgender Gleichung bestimmen:

$$f_i = \frac{3}{4} n \frac{a}{R_i} \quad (\text{Gleichung 5})$$

Hierbei bedeuten:

R_i = Reichweite der α -Teilchen in Wasser aus Tabelle 1

a = Radius des Konglomerats aus Tabelle 3

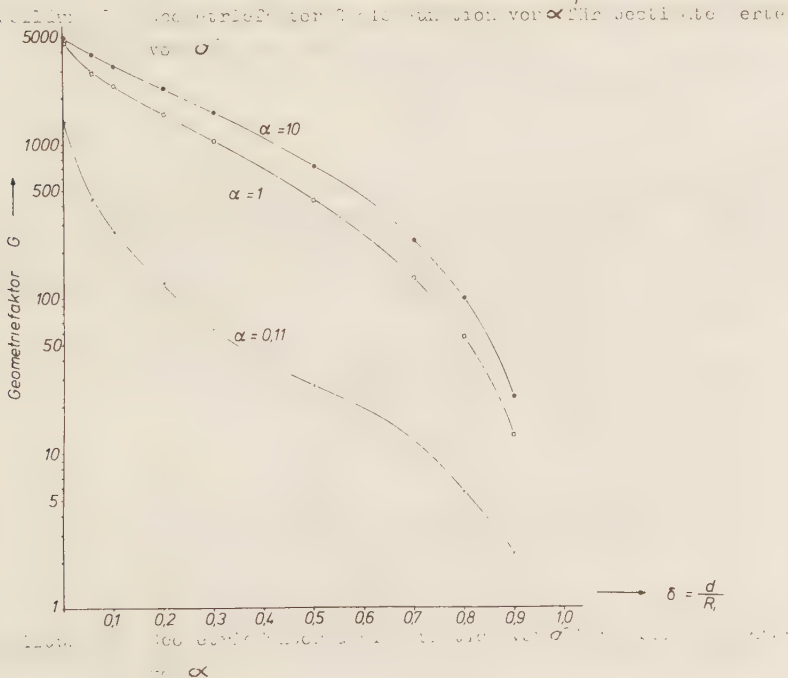
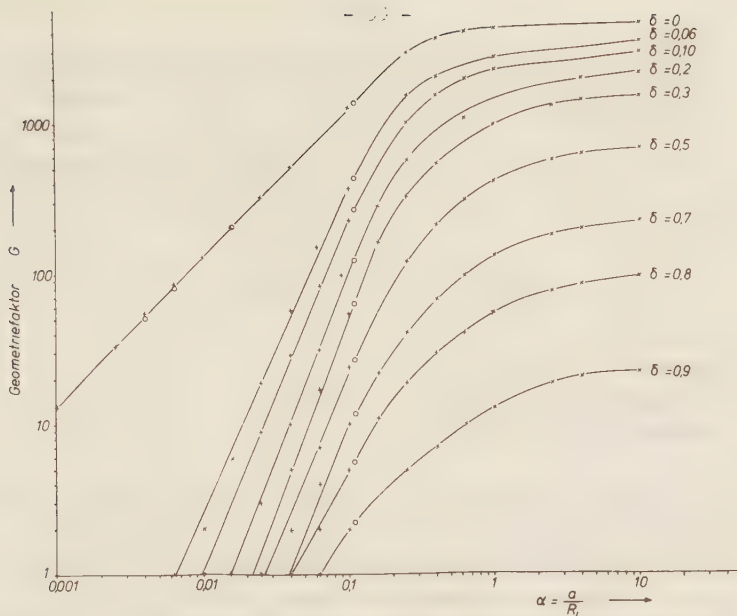
n = Verhältnis der Reichweiten im Gewebe und ThO_2 ($n=2,6$)

Beispiel: Für $f_{i=1}$ und Flächenklasse 1 ergibt sich also

$$f_{1,1} = \frac{3}{4} \times 2,6 \times \frac{0,45}{26,4} = 0,0033$$

Die Bedingung $R_i \geq 2na$ ist hier wie auch für die den Flächenklassen 2, 3 und 4 entsprechenden Radien erfüllt. Die auf diese Art errechneten Werte f_i sind aus Tabelle 8 zu ersehen.

Für die bei der Maus beobachteten Radien der Konglomerate wurde unter Berücksichtigung der Aktivitätsverhältnisse zwischen ^{232}Th und seinen Folgeprodukten beim Menschen (siehe Tabelle 2) die mittlere Selbstabsorption berechnet. Die Werte dieser mittleren Selbstabsorption für Maus und Mensch sind in Tabelle 9 zusammengestellt.



3.1.3. Berechnung der Dosisleistung als Funktion des Abstandes vom Konglomerat

Die Dosisleistung $\dot{D}(d)$ in bestimmten Abständen von Konglomeraten des Radius a wurde nach Gleichung 2 errechnet. Der geometrische Faktor G ist abhängig von

$$\alpha = \frac{a}{R_i} \quad \text{und} \quad \delta = \frac{d}{R_i}$$

Hierbei bedeuten:

a = Radius des Konglomerats

R_i = Reichweite der α -Teilchen in Wasser

d = Abstand vom Konglomerat

Für die Ermittlung dieses Faktors G wurde zuerst für festgesetzte δ -Werte der Verlauf von G als Funktion von α graphisch dargestellt. (Abbildung 19). Aus diesen Kurvenscharen konnte für einen bestimmten α -Wert G als Funktion von δ ermittelt werden. (Abbildung 20).

Beispiel: für $a=1,78\mu m$ und $d=0,1\mu m$ errechnet sich für ^{232}Th mit der Reichweite $R_i=26,4\mu m$

Aus den Kurvenscharen wird für G der Wert 693 abgelesen. Für alle weiteren ^{232}Th -Zerfallsprodukte werden die G -Werte entsprechend ermittelt. Die Dosisleistung $\dot{D}(d)$ ergibt sich aus der Summe der Produkte $p_i E_i G$ für jedes ^{232}Th -Zerfallsprodukt multipliziert mit dem Faktor 0,686. (siehe Gleichung 2).

	p_i	E_i	G	
^{232}Th	1,00	*4,00	* 693	= 2772
^{228}Th	0,40	*5,39	* 497	= 1071,53
^{224}Ra	0,138	*5,66	* 469	= 366,29
^{220}Rn	0,111	*6,28	* 407	= 283,68
^{216}Po	0,111	*6,77	* 346	= 260,19
^{212}Bi	0,08	*6,05	0,36 * 407	= 70,82
^{212}Po	0,08	*8,78	0,64 * 249	= 112,05

$$5036,56 * 0,686 = 3455,08 \text{ rd/Jahr}$$

Somit ließ sich die Dosisleistung $\dot{D}(d)$ für Leber von Maus und Mensch

für verschiedene Konglomeratradien ermitteln. (Tabelle 10 und 11).
Die Abbildungen 21 und 22 zeigen, daß für die verschiedenen Radien die Dosisleistung $\dot{D}(d)$ als Funktion des Abstandes vom Konglomerat monoton abnimmt.



Abbildung 21 Dosisleistung $\dot{D}(d)$ als Funktion des Abstandes von Konglomeraten verschiedener Radien.
(Maus, Leber)

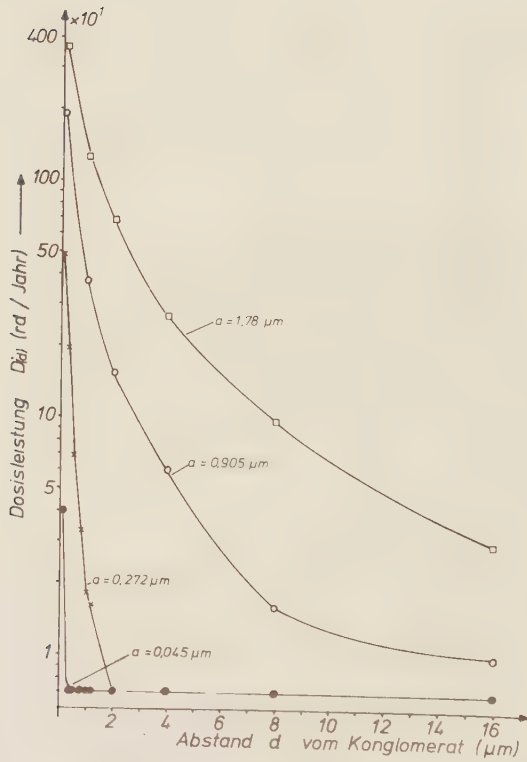


Abbildung 22 Dosisleistung $D(d)$ als Funktion des Abstandes von Konglomeraten verschiedener Radien.
(Mensch, Leber)

Radius a des Konglomerates (μm)	Dosisleistung $D(d) \times 10^{-1}$ (rd/Jahr) im Abstand d (μm) vom Konglomerat									
0,045	0,1	0,3	0,5	0,8	1,0	1,2	2,0	4,0	8,0	16,0
0,272	3,9	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
0,905	44,6	16,9	6,0	2,7	1,7	1,4	0,6	0,6	0,6	0,6
1,78	173,2	-	-	-	34,7	-	14,2	5,6	1,5	0,6
	345,5	-	-	-	115,7	-	61,1	23,8	8,5	2,6

Tabelle 10 Dosisleistung $D(d) \times 10^{-1}$ als Funktion des Abstandes vom Konglomerat (Maus, Leber)

Radius a des Konglomerates (μm)	Dosisleistung $D(d) \times 10^{-1}$ (rd/Jahr) im Abstand d (μm) vom Konglomerat									
0,045	0,1	0,3	0,5	0,8	1,0	1,2	2,0	4,0	8,0	16,0
0,272	4,0	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
0,905	48,9	19,6	6,9	3,3	1,8	1,6	0,7	0,7	0,7	0,7
1,78	191,0	-	-	-	37,4	-	15,6	6,0	1,6	1,0
	373,0	-	-	-	127,3	-	66,0	26,9	9,6	2,9

Tabelle 11 Dosisleistung $D(d) \times 10^{-1}$ als Funktion des Abstandes vom Konglomerat (Mensch, Leber)

3.1.4. Berechnung der mittleren Dosisleistung in der Umgebung von Konglomeraten

Auch die mittlere Dosisleistung $\bar{D}(a)$ um Konglomerate der verschiedenen Flächenklassen vom Radius a wurde für Lebergewebe von Maus und Mensch nach KATO entsprechend Gleichung 4 ermittelt.

Beispiel: für Radius $a=0,045$ m (Maus, Leber) ist:

$$\bar{D}(a) = \frac{0,178 \times 10^5 \times (1 - 0,0248) \times 9,01}{\left(1 + \frac{88,6}{0,045}\right)^3 - 1} = 2,093 \times 10^{-5} \text{ (rd/Jahr)}$$

Die so ermittelten Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengestellt.

Radius a des Konglomerates (μm)	Mittlere Dosisleistung $\bar{D}(a)$ (rd/Jahr)	
	Maus	Mensch
0,045	$2,093 \times 10^{-5}$	$2,372 \times 10^{-5}$
0,272	$4,529 \times 10^{-3}$	$5,166 \times 10^{-3}$
0,905	$1,575 \times 10^{-1}$	$1,812 \times 10^{-1}$
1,78	1,104	1,585

Tabelle 12 Mittlere Dosisleistung in der Umgebung der Konglomerate als Funktion des Radius. (Leber, Maus und Mensch).

3.1.5. Berechnung der mittleren Organdosisleistung

Die mittlere Organdosisleistung $\bar{D}(a)$ wurde für die Mäuseleber nach Gleichung 5 berechnet (Tabelle 13) und für die jeweilige Versuchsdauer in Abbildung 23 dargestellt. Da der Verlust an $^{232}\text{ThO}_2$ -Kolloid durch Ausscheidung verschwindend gering ist (KAUL 1969) und die Änderung der Aktivitätsverhältnisse zwischen den langlebigen ^{232}Th -Folgeprodukten (im Untersuchungszeitraum) zu vernachlässigen sind, kann man annehmen, daß die hier berechnete mittlere Organdosisleistung für den beobachteten Zeitraum annähernd konstant ist.

Dauer der ThO_2 -Speicherung (Tage)	Mittlere Organdosisleistung $\bar{D}(a)$ (rd/Jahr)
1	$26,53 \times 10^{-5}$
5	$196,99 \times 10^{-5}$
10	$210,93 \times 10^{-5}$
20	$953,70 \times 10^{-5}$
50	$361,66 \times 10^{-5}$
70	$239,17 \times 10^{-5}$
100	$156,76 \times 10^{-5}$

Tabelle 13 Mittlere Organdosisleistung $\bar{D}(a)$ in der Leber der Maus als Funktion der Dauer der Thorotrastspeicherung.

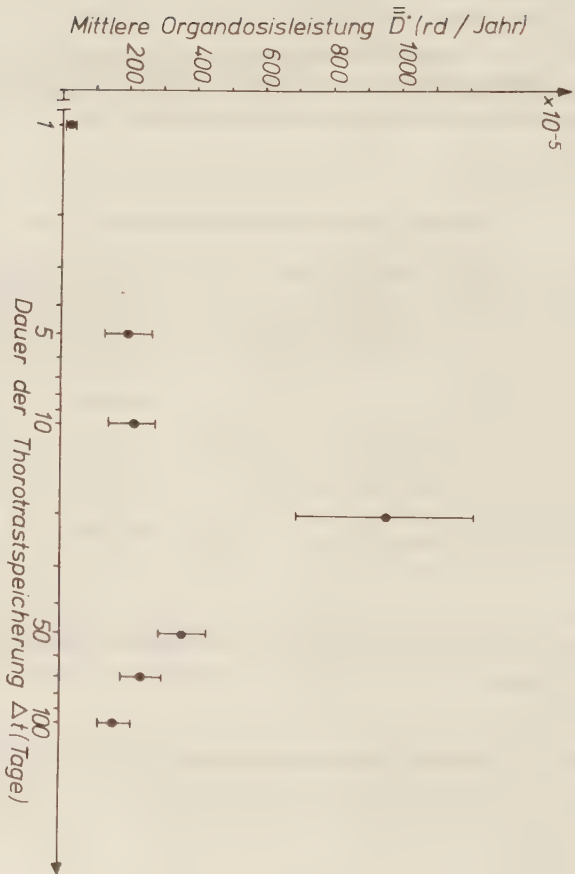


Abbildung 23 Mittlere Organdosisleistung $\bar{D}(a)$ als Funktion der Dauer der Thorotrastspeicherung (Maus, Leber).

3.1.6. Morphologische Untersuchungsbefunde der Leber

Die normale Leber zeigt einen läppchenförmigen Aufbau. Im Zentrum der Läppchen befindet sich die Zentralvene, die Läppchenperipherie wird gebildet durch periportale Felder. In diesen liegen die Gefäßquerschnitte von Ästen der A. hepatica propria, Verzweigungen der V. portae und eines Gallenganges. Das aus der V. portae stammende nährstoffreiche Blut fließt zwischen den radiär angeschnittenen Epithelzellsbalken in den Sinusoiden zur Zentralvene. Elektronenmikroskopisch zeigt sich der feinere Bau der Leberepithelzelle. Die Leberepithelzelle ist polar differenziert und bildet an den Sinusoid- und Gallensekrettröhren-Seiten Mikrovilli aus; die seitlichen Flächen der Leberzellen liegen nur durch den interzellulären Spalt getrennt eng aneinander. Die Hepatocyten enthalten viele Mitochondrien, außerdem granuliertes und glattes ER. Je nach Ernährungs- und Funktionszustand befinden sich Glykogengranula, Lipoidtröpfchen, Pigmente und auch Proteingranula im Cytoplasma der Leberzelle. Zwischen den einzelnen Leberepithelien befinden sich einerseits die Gallenkapillaren, die andere Seite der Leberzellsbalken ist dem Blutstrom, d.h. den Sinusoiden zugewandt. Sie haben als Stoffaustauschstrecke besondere morphologische Merkmale.

Die Sinusoide sind von einem Endothel ausgekleidet, das sich aus verschiedenen zur Phagozytose befähigten Zellen des RHS zusammensetzt. Zwischen Endothel und Leberepithelzellen befindet sich ein Spaltraum, der Disse-Raum, der Retikulinfasern und vereinzelt auch Mesenchymzellen - Fibrocyten - enthält.

Die Ultrastruktur der Sinusendothelien ist von vielen Autoren untersucht worden. Nach WISSE (WISSE 1973) kann man drei Zelltypen innerhalb der Sinusendothelien unterscheiden: 1. die Endothelzelle, die ein gefenstertes Endothel bildet, Fetttröpfchen, Glykogenpartikel und autophagische Vakuolen enthält. 2. die v. Kupffersche Sternzelle, die lückenlos an die Epithelzellen grenzt, pseudopodienartige Zytoplasmafortsätze durch die Endothelzellen ausstreckt, eine zottige Oberfläche als Ausdruck ihrer Phagozytosebereitschaft zeigt und Ringlamellen enthält, deren Membranen Ähnlichkeit mit der Kernmembran haben. Diese Ringlamellen sollen einen erhöhten metabolischen Umsatz widerspiegeln. 3. die fetttragenden Zellen. Auch in ihrer histochemischen Reaktion unterscheiden sich die drei Zellarten: die Endothelzelle ist wie auch die Parenchym- und die fetttragende Endothelzelle Peroxidase negativ, die v. Kupffersche Sternzelle dagegen Peroxidase positiv.

WISSE hat die Reaktion der einfachen Endothelzelle und der Sternzelle auf Fremdmaterial untersucht. (WISSE 1973). Nach Injektion von Thorotrast beobachtete er, daß die Endothelzellen nur kleinere Thorotrastkonglomerate phagozytieren können. Sternzellen dagegen nehmen mehr Material auf und enthalten auch viel größere Konglomerate. Charakteristisch für die Sternzellen ist, daß sich das kolloidale Material vor der Inkorporierung in den Zelleib als Saum an der Zelloberfläche befindet.

Mit der hier vorliegenden Versuchsanordnung wurden für die Dauer der Thorotrastspeicherung von 1 bis 100 Tagen folgende morphologische Befunde erhoben:

Thorotrast wird zu allen Zeitpunkten der Untersuchung in der Leber gefunden, jedoch variiert die Partikelgröße und die Verteilung im Leberparenchym und im RHS.

Kurz nach Injektion des radioaktiven Kolloids (Versuchsdauer 1 bis 5 Tage) befindet sich reichlich Thorotrast intrasinusoidal. Die großen Konglomerate werden zum Teil von Thrombozyten umschlossen. Am Rande der Sinus sieht man einen Saum von kleinen Thorotrastpartikeln. (Abbildung 24). Auch in den Leberepithelzellen befinden sich Thorotrastpartikel, die aber wesentlich kleiner sind, als die Konglomerate in den Sinus. Sie liegen in Phagosomen. Zu einem späteren Zeitpunkt (Versuchsdauer 50 bis 70 Tage) befinden sich keine so großen Konglomerate mehr im Sinus wie zu Beginn des Versuchs. Vielmehr beobachtet man kleinere Konglomerate in den Sinuswandzellen. Thorotrast befindet sich auch hier in Vacuolen. Außerdem kann man kleinere Konglomerate des radioaktiven Kolloids in Mitochondrien der Hepatocyten beobachten. (Abbildung 25). In den Hepatocyten sieht man nur noch vereinzelt sehr kleine Thorotrastpartikel. Gegen Ende des Beobachtungszeitraumes befindet sich das Thorotrast hauptsächlich in den Sinuswandzellen. Die Konglomerate sind klein, verglichen mit denen zu Versuchsbeginn. Das Material liegt intracytoplasmatisch, teils in Vacuolen, teils frei im Cytoplasma. (Abbildung 26). Die Konglomeratgrößen und ihre Verteilung in Abhängigkeit von der Versuchsdauer können aus den Tabellen 5, 6, und 7 entnommen werden.

Folgende celluläre Veränderungen konnten während der Versuchsdauer beobachtet werden: Die Mitochondrien der Hepatocyten sind aufgebläht, sie haben zum Teil ihre Crista-Struktur verloren. Außerdem beobachtet man verdünnernde Leberepithelzellen mit Fetteinlagerungen. (Abbildung 24). Zu einem späteren Zeitpunkt (Versuchsdauer 70 Tage) sind die Leberepithelzellen meist frei von Thorotrast, ihr fein gekörntes Cytoplasma enthält Glykogen. (Abbildung 27). Die Sinuswandzellen zeigen zu einem frühen Zeitpunkt der Thorotrastspeicherung keine Veränderungen. Erst spät beobachtet man an ihren Mitochondrien einen Verlust der Crista-Struktur. (Abbildung 25). Gegen Ende des Versuchs sieht man Membranmaterial, das ungeordnet im Cytoplasma der Sinuswandzellen liegt. Der perinukleäre Raum ist aufgeweitet. Die Vacuolen sind teilweise zer-

stört, ihre Membranen sind aufgerissen. (Abbildung 26 und 28) Während des Beobachtungszeitraumes befindet sich kein Thorotrast in Gallerektorröhren. Eine Fibroplasie konnte während der Versuchsdauer nicht beobachtet werden.

Diese Befunde sind unter Berücksichtigung von Ergebnissen anderer Untersucher wie folgt zu interpretieren: Thorotrast aggregiert intrasinusoidal und wird wie ein Fremdkörper von Thrombozyten umschlossen. Vor der Aufnahme in die Sinuswandzellen lagert sich das Material als feinpartikulärer Saum an der Zelloberfläche ab. Nach Phagozytose dieser kleinen Partikel befindet sich das Thorotrast in Vacuolen bzw. in Phagosomen. Ein kleiner Teil des radioaktiven Kolloids wird von Hepatocyten aufgenommen; sie aggregieren das Thorotrast in Phagosomen. Da sich zu einem späteren Zeitpunkt kleine Thorotrastpartikel im Dissé-Raum und im Sinus befinden, muß also ein Umverteilungsprozeß stattgefunden haben. Dieser könnte sich entweder als einfache Ausschleusung des Thorotrast aus der Zelle oder als Ausstoßung von Thorotrast enthaltenden Residual Bodies vollziehen. Das Thorotrast könnte aber auch nach Nekrose der speichernden Zelle wieder frei geworden sein. Thorotrast könnte sowohl durch seine radioaktive Strahlung als auch nur durch seinen Fremdkörperreiz als Kolloid, zuerst die Vacuolenmembran der Sinuswandzelle zerstört haben, dann durch Schädigung und Untergang der ganzen Zelle wiederum in den Sinus gelangt sein. Von hier aus könnte das Thorotrast erneut phagozytiert werden und seine schädigende Wirkung von neuem ausüben. Thorotrast bewirkt als radioaktives Kolloid in den Zellen des Leberparenchyms und des RHS Chromosomenschäden, - DNS-Brüche, DNS-Koagulation - die über Fehlsteuerung von Enzymsystemen zu Änderungen und letztlich zum Erliegen des gesamten Zellstoffwechsels führen. Diese sich selbst fortsetzende Schädigung (self-perpetuation) durch die Rückverteilung des radioaktiven Kolloids wird auch von KLEIN-EPPHARDT (KLEIN-EPPHARDT 1974) und TESSMER (TESSMER et al. 1967) angenommen. Durch die Aufnahme des Thorotrast zeigen sich an den Zellen Zeichen der Dystrophie: es kommt zur Verfettung und zum Glykogenschwund. Die Thorotrast speichernden Mitochondrien schwellen an, sie verlieren ihre Crista-Struktur. Diese Mitochondrienschwellung wird auch von vielen anderen Autoren beobachtet. (SALPAIO 1956, GRAMPA 1967, KLUGE et al. 1969) Auch sie finden

Thorotrast in den Organellen, während KLEIN-EPPHARDT (KLEIN-EPPHARDT 1974) hier kein radioaktives Material beobachten konnte. Aufweitung der perinukleären Räume, Abnahme des rauhen und Zunahme des glatten ER wird auch von TESSMER (TESSMER et al. 1967) beobachtet. Er beschreibt eine undeutliche Kernhülle, in deren Nähe sich Reste von glattem ER befinden. HAMPTON (HAMPTON et al. 1967) beobachtet sogar kleine Thorotrastpartikel im Kern.

In der vorliegenden Versuchsanordnung konnten alle Übergänge von normalen zu dystrophischen und nekrotischen Zellen beobachtet werden. Die cellulären Veränderungen an den Thorotrast speichernden Hepatocyten konnten bevorzugt zu Beginn der Beobachtungen gemacht werden. Die Sinusendothelien scheinen gegenüber den schädigenden Einflüssen des radioaktiven Fremdkörpers anfangs resistenter zu sein. Später werden auch Untergänge von Thorotrast speichernden Sinuswandzellen beobachtet. Ein Läppchenumbau im Sinne einer Zirrhose ist im Untersuchungszeitraum nicht nachweisbar, ebenso findet sich kein Nachweis eines bösartigen Tumors.

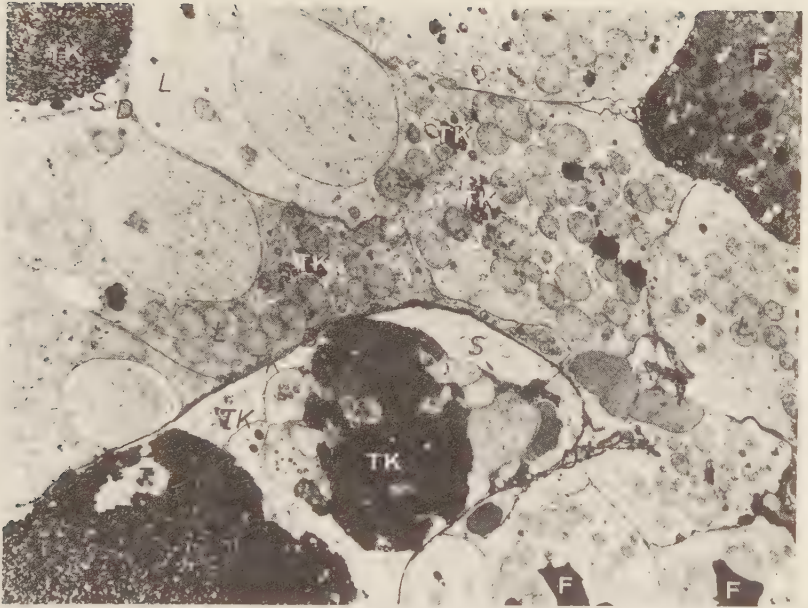


Abbildung 24 EM-Ausschnittsvergrößerung, Leber, 1 Tag nach Thorotrastapplikation: Große Thorotrastkonglomerate (TK) mit Thrombocyten (T) intrasinusoidal, kleinere Thorotrastkonglomerate im Disse'schen Raum (D) und Phagosomen in Sinuswandzellen (S) sowie Hepatocyten (L). Vereinzelt Fetttropfen (F) in Leberzellen, verdünnernde Leberzelle (X) mit stärkerer Fetteinlagerung rechts oben im Bild.

OsO₄-Fix., nicht kontrastiert, EM-Vergr. 2400 2,3

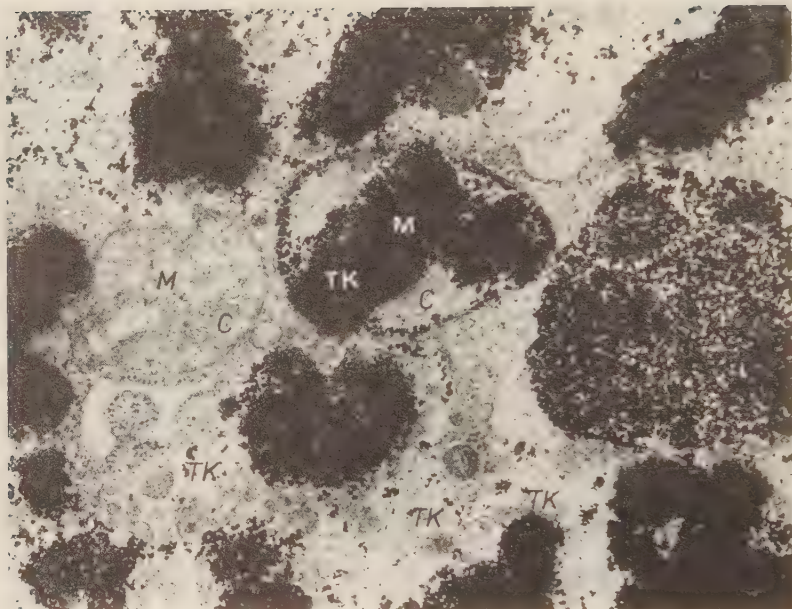


Abbildung 25 EM-Ausschnittsvergrößerung einer Leberzelle, 70 Tage nach Thorotrastapplikation: Zahlreiche Thorotrastpartikel (TK) einzeln und konglomeriert intracytoplasmatisch, in Phagosomen (P) und in Mitochondrien (M) bei erhaltenen Mitochondrien-Cristae. (C).

OsO₄-Fix., nicht kontrastiert, EM-Vergr. 14000 3,8

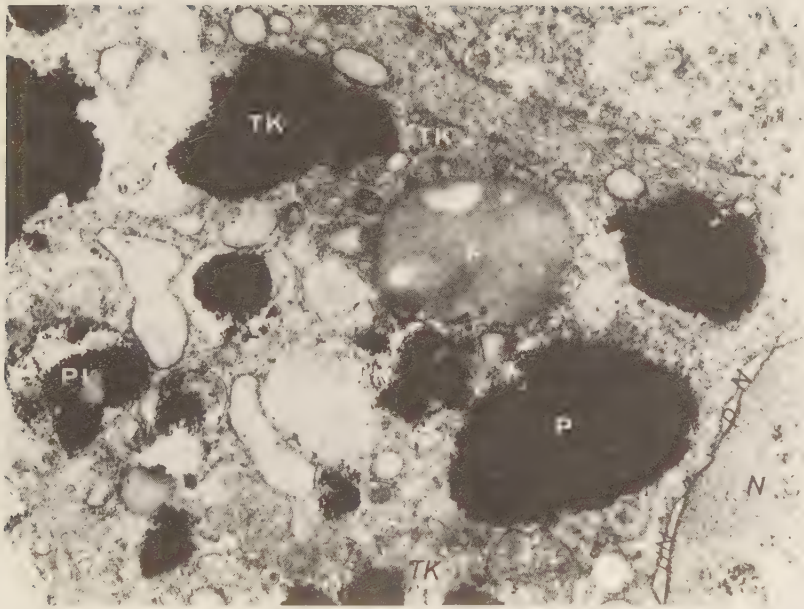


Abbildung 26 EM-Ausschnittsvergrößerung einer Sinuswandzelle, 100 Tage nach Thorotrastapplikation: Thorotrastpartikel (TK) einzeln oder konglomeriert im Cytoplasma oder in Phagosomen (P) bzw. Phagolysosomen (PL) gelegen, ferner mittelgroße Fetttropfen (F) im Cytoplasma, perinucleäre (pN) Cisterne geringfügig erweitert.
OsO₄-Fix., nicht kontrastiert, EM-Vergr. 10000 2,5

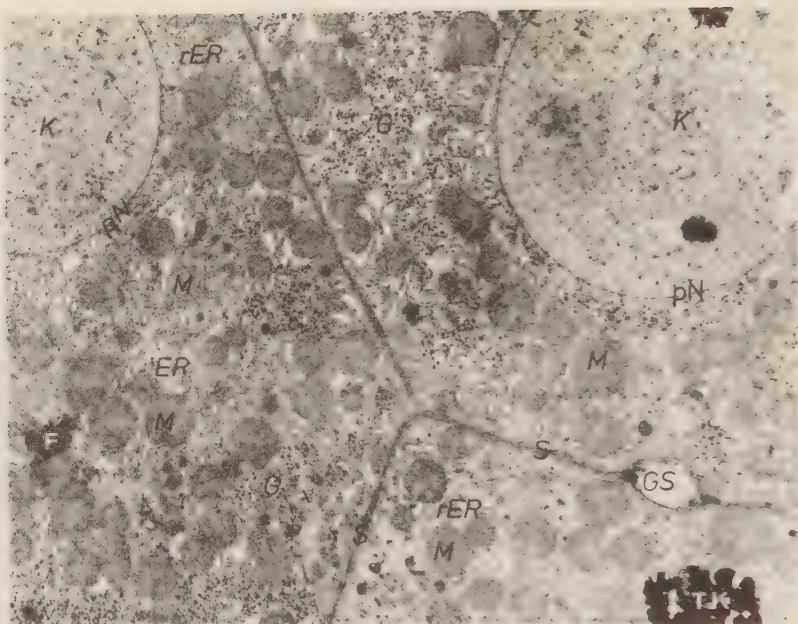


Abbildung 27 EM-Ausschnittsvergrößerung von drei Leberzellen, 70 Tage nach Thorotrastapplikation: Leberzellen regelhaft strukturiert. Lockere Chromatinstruktur der Kerne (K), zwei kleinere Nucleolen (Nu) in einem Kern, enger perinucleärer Raum (pN), zahlreiche Mitochondrien (M) und Membran des glatten und rauhen endoplasmatischen Retikulums (ER und rER) sowie zahlreiche Glykogengranula (G). Enge intercelluläre Spalträume (S) und enges Gallesekrettröhrchen (GS). In einer Leberzelle etwas Fett (F) und ein kleines Thorotrastkonglomerat (TK) im Bereich des Gallepols der Leberzelle.

OsO₄-Fix. nachkontrastiert, EM-Vergr. 2400 2,3.

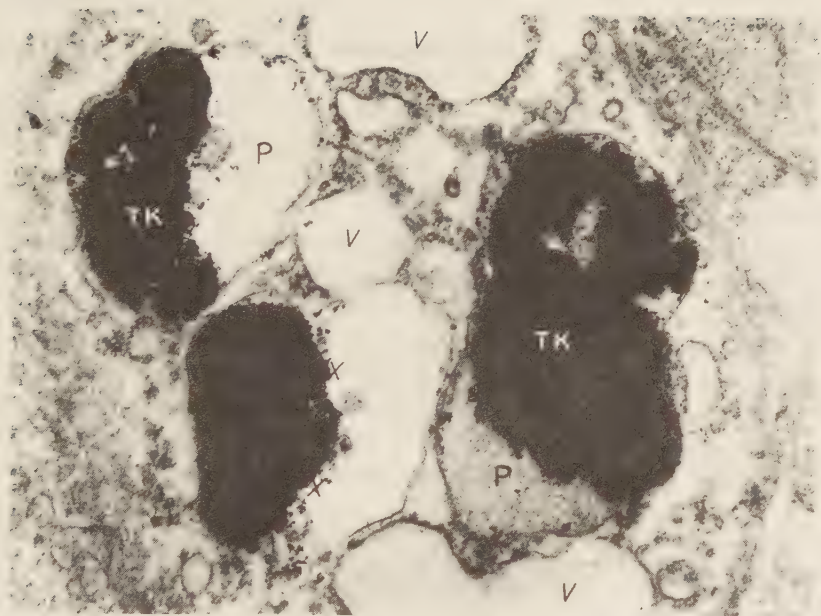


Abbildung 28 EM-Ausschnittsvergrößerung einer Sinuswandzelle, 100 Tage nach Thorotrastapplikation: Große Thorotrastkonglomerate (TK) in Phagosomen (P) zum Teil mit deutlicher Vacuolisierung sowie Membrandestruktion (X), zahlreiche flüssigkeitshaltige und Thorotrast freie Vacuolen (V).
OsO₄-Fix., nicht kontrastiert, EM-Vergr. 12000 3,3

Flächen- klasse	1.Tag	3.Tag	10.Tag	20.Tag	54.Tag	62.Tag	84.Tag	103.Tag	151.Tag	221.Tag	326.Tag	392.Tag
1	396	673	777	308	329	832	86	116	193	94	188	219
2	164	156	190	100	113	129	34	46	52	24	36	88
3	58	58	111	53	52	50	25	26	24	14	18	48
4	25	22	39	29	21	18	13	12	11	9	6	19
5	5	7	18	9	15	14	8	3	5	4	4	13
6	3	3	6	7	5	14	10	6	7	6	9	14
7	1	1	1	2	3	3	3	2	5	3	2	5
8	1	-	1	1	1	3	-	1	1	1	2	3
9	-	1	-	-	2	1	1	-	1	2	2	3
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2	2
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	1
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Summe	653	921	1143	509	541	1064	180	217	299	162	273	416

Tabelle 14 Gezählte Teilchen in Kaninchenlebern.

3.2. Kaninchen

3.2.1. Ergebnisse der Auszählung

Für das Versuchsmaterial Kaninchenleber wurden die gleichen Berechnungen wie für Maus bzw. Mensch ausgeführt. In Tabelle 14 sind die nach ABERCROMBIE korrigierten Ergebnisse der Auszählung zusammengestellt. Da hier lichtmikroskopische Schnitte untersucht wurden, ergeben sich durch das geringere Auflösungsvermögen bedeutend größere Konglomeratradien ($>2,82\mu\text{m}$). Aufgrund des Flying-Spot-Abtastverfahrens zur Auszählung konnte nicht zwischen Konglomeraten in Leberzellen und solchen in Sternzellen unterschieden werden. Man beobachtet aber durch die maschinelle Auszählung ein differenzierteres Größenklassenspektrum von 16 verschiedenen Konglomeratradien. Aus den Abbildungen 29 bis 33 ersieht man, daß auch in der Kaninchenleber ein Konglomeratierungsprozeß stattfindet: Mit zunehmender Dauer der Thorotrastspeicherung werden Teilchen größerer Flächenklassen beobachtet, die in den ersten Tagen nach Applikation des radioaktiven Materials in solcher Größe noch gar nicht vorhanden waren.

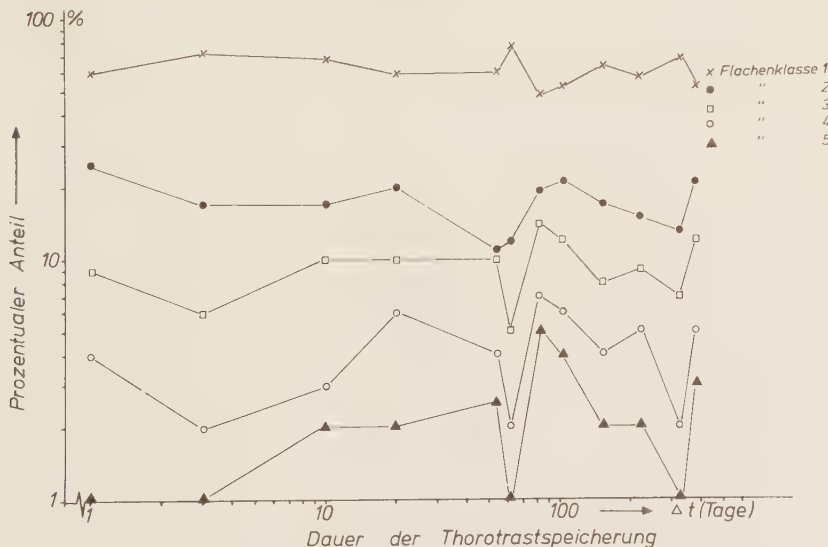


Abbildung 29 Prozentualer Anteil der Teilchen unterschiedlicher Flächenklassen als Funktion der Dauer der Thorotrastspeicherung. (Kaninchen-Leber).

Abbildung 30 bis 33 Prozentualer Anteil der Teilchen der Flächen-
klassen 1 bis 9 zu verschiedenen Zeiten nach
Thorotrastapplikation. (Kaninchen, Leber)

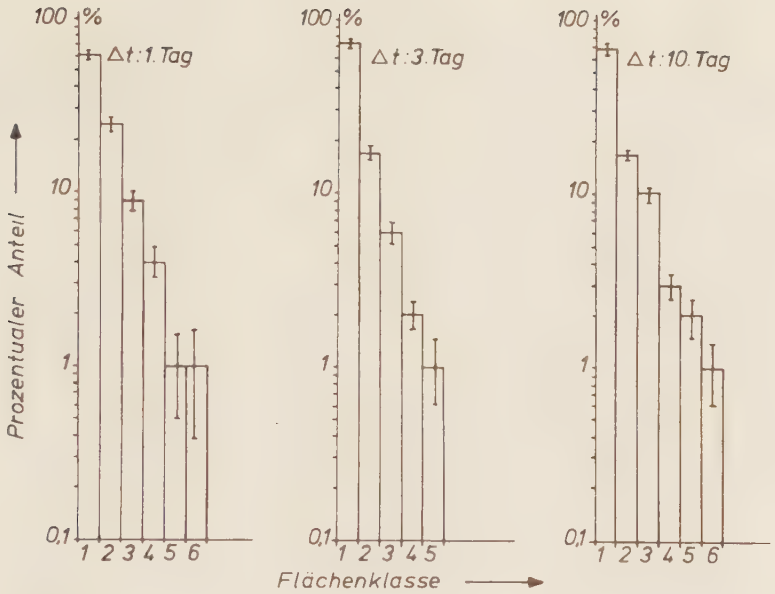


Abbildung 30

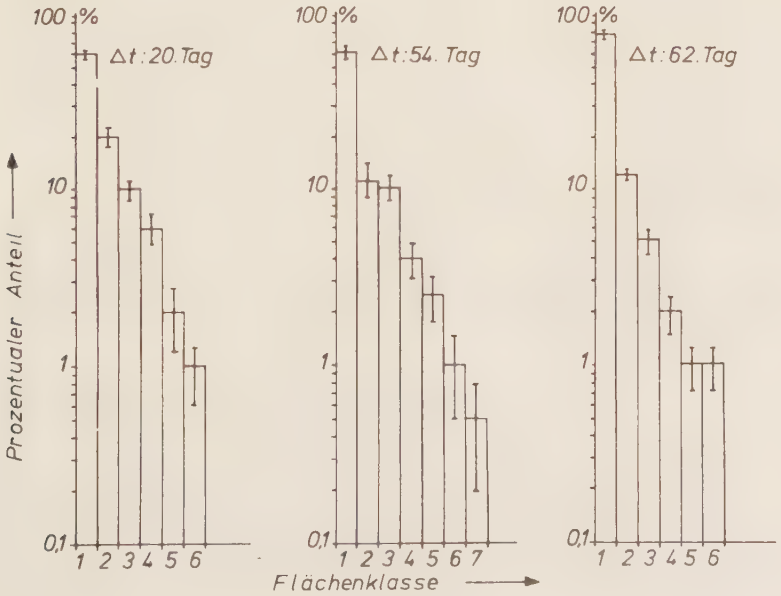


Abbildung 31

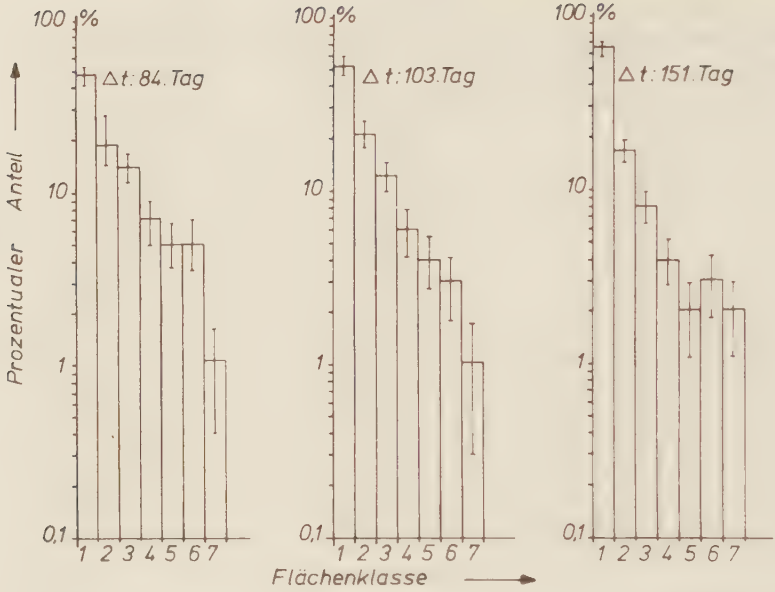


Abbildung 32

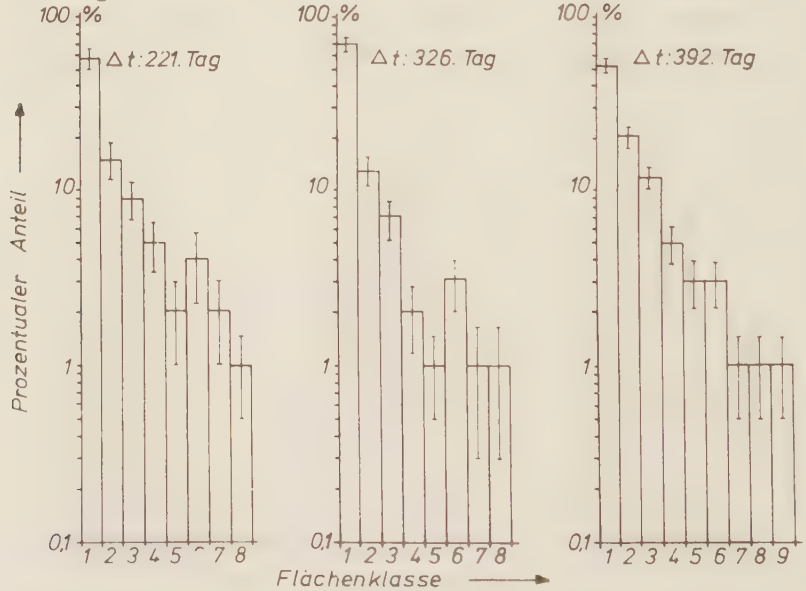


Abbildung 33

Radius a des Konglomerates (μm)	Selbstabsorption f_i						
	i=1	i=4	i=5	i=6	i=7	i=9	i=10
2,82	0,208	0,13	0,127	0,11	0,098	0,117	0,064
4,74	0,35	0,225	0,27	0,158	0,165	0,195	0,11
6,06	0,479	0,25	0,28	0,24	0,20	0,24	0,135
7,26	0,531	0,34	0,31	0,28	0,25	0,29	0,165
8,28	0,574	0,38	0,37	0,31	0,28	0,325	0,19
9,32	0,613	0,425	0,405	0,35	0,31	0,37	0,21
10,49	0,652	0,48	0,46	0,39	0,35	0,425	0,24
11,60	0,682	0,525	0,5	0,425	0,39	0,445	0,26
12,81	0,71	0,57	0,55	0,48	0,425	0,5	0,29
14,22	0,738	0,6	0,58	0,51	0,46	0,55	0,31
15,84	0,763	0,64	0,62	0,56	0,51	0,59	0,35
17,73	0,788	0,66	0,65	0,6	0,56	0,62	0,39
20,07	0,813	0,71	0,69	0,64	0,6	0,65	0,445
23,02	0,836	0,75	0,74	0,68	0,64	0,7	0,5
26,99	0,86	0,78	0,77	0,73	0,66	0,75	0,58
30,84	0,878	0,8	0,79	0,76	0,74	0,77	0,61

Tabelle 15 Selbstabsorption f_i von ^{232}Th und Zerfallsprodukten in der Leber des Kaninchens (i=1fd. Nummer des Zerfallsproduktes).

3.2.2. Berechnung der mittleren Selbstabsorption

Die mittlere Selbstabsorption $\bar{f}$ wurde wiederum aus Gleichung 3 bestimmt. Da für die Ermittlung der Selbstabsorption f_i des i-ten Folgeproduktes der ^{232}Th -Zerfallsreihe die Bedingung $R_i \geq 2na$ aufgrund der Größe der Konglomeratradien nicht zu erfüllen ist, wurde nach KATOS Überlegungen folgende Gleichung angewandt:

$$f_i = 1 - \frac{3}{8} \times \frac{1}{n \alpha} + \frac{1}{64 n^3 \alpha^3} \quad (\text{Gleichung 7})$$

Hierbei bedeuten:

n = Verhältnis der Reichweiten in Gewebe und ThO_2 ($n=2,6$)

$$\alpha = \frac{a}{R_i}$$

a = Radius des Konglomerates

R_i = Reichweite der α -Teilchen des i -ten Folgeproduktes der Thoriumzerfallsreihe in Wasser

Die so ermittelten Werte f_i sind in Tabelle 15 zusammengestellt. Die graphische Darstellung in Abbildung 34 zeigt die Selbstabsorption f_i als Funktion von α . Mit wachsendem α ergibt sich ein Anstieg von f_i ; für $\alpha \geq 0,2$ nähert sich f_i asymptotisch dem Wert 1.

Die errechneten Werte für die mittlere Selbstabsorption $\bar{f}$ sind aus Tabelle 16 zu ersehen.

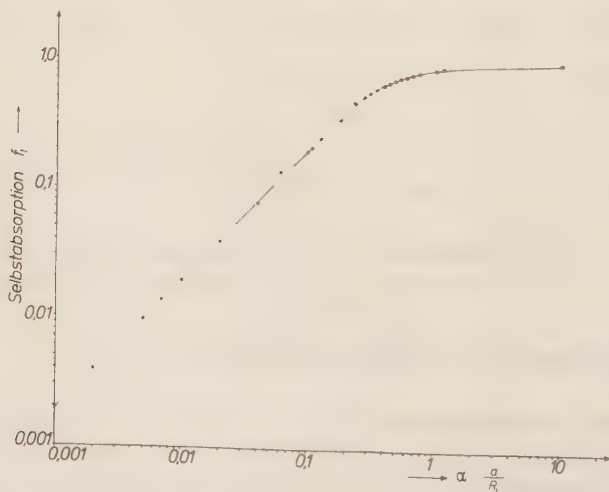


Abbildung 34 Selbstabsorption f_i als Funktion von α .

Radius a (μm)	Mittlere Selbst- absorption $\bar{F}$	Radius a (μm)	Mittlere Selbst- absorption $\bar{F}$
2,82	0,1408	12,81	0,5536
4,74	0,2417	14,22	0,5857
6,06	0,3055	15,84	0,6244
7,26	0,3587	17,73	0,6566
8,28	0,3983	20,07	0,6944
9,32	0,4357	23,02	0,7317
10,49	0,4799	26,99	0,7642
11,60	0,5166	30,84	0,7956

Tabelle 16 Mittlere Selbstabsorption $\bar{F}$ als Funktion des Radius der Konglomerate (Kaninchen-Leber).

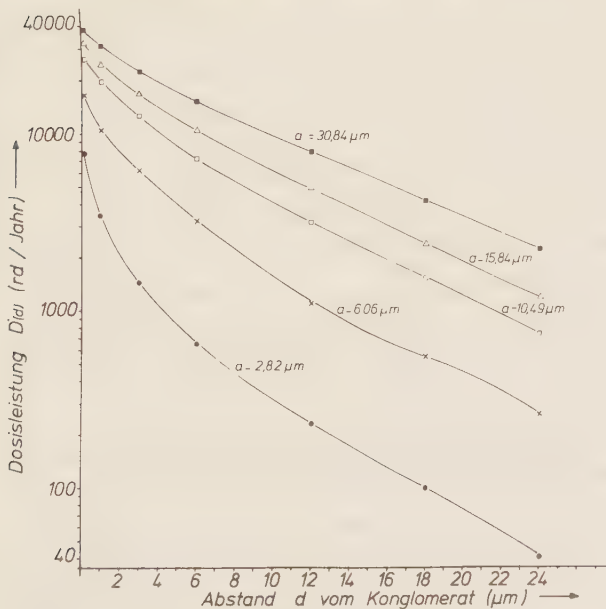


Abbildung 35 Dosisleistung $D(d)$ als Funktion des Abstandes von Konglomeraten unterschiedlicher Radien a (Kaninchen-Leber).

Radius a des Konglomerates (μm)	Dosisleistung $D(d) \times 10^{-3}$ (rd/Jahr) im Abstand d (μm) vom Konglomerat						
	0,1	1,0	3,0	6,0	12,0	18,0	24,0
2,82	7,76	3,48	1,45	0,65	0,23	0,10	0,04
4,74	13,49	8,01	4,12	2,01	0,75	0,32	0,15
6,06	16,51	10,61	6,32	3,22	1,10	0,55	0,26
7,26	18,53	13,02	7,69	4,09	1,80	0,77	0,46
8,28	21,91	15,53	9,08	5,02	1,99	1,00	0,46
9,32	23,77	15,81	12,26	5,21	2,52	1,20	0,65
10,49	26,74	19,95	12,75	7,23	3,16	1,51	0,74
11,60	27,54	20,37	13,03	8,22	3,44	1,63	0,81
12,81	29,02	21,60	14,80	8,91	3,85	1,89	0,84
14,22	30,85	23,16	15,66	9,52	4,37	2,12	1,11
15,84	32,30	24,55	16,90	10,54	4,94	2,38	1,17
17,73	33,47	26,27	18,60	11,57	5,32	2,75	1,36
20,07	34,98	27,23	19,39	13,24	6,17	3,19	1,60
23,02	35,90	28,83	20,34	13,21	6,54	3,41	1,78
26,99	37,45	30,05	22,42	14,39	7,25	3,59	1,91
30,84	38,06	31,20	22,36	15,32	7,86	4,16	2,20

Tabelle 17 Dosisleistung $D(d) \times 10^{-3}$ als Funktion des Abstandes vom Konglomerat (Kaninchen-Leber).

3.2.3. Dosisleistung als Funktion des Abstandes vom Konglomerat und mittlere Dosisleistung

Die Dosisleistung $\bar{D}(d)$ in bestimmten Abständen vom Konglomerat und die mittlere Dosisleistung $\bar{D}(a)$ wurden entsprechend den Ausführungen für Maus und Mensch berechnet und die Ergebnisse in Tabelle 17 bzw. 18 zusammengestellt. Aus Abbildung 35 ist zu ersehen, daß auch in der Kaninchenleber die Dosisleistung (für verschiedene Radien aufgetragen) als Funktion des Abstandes vom Konglomerat monoton abnimmt.

Radius a des Konglomerates (μm)	Mittlere Dosisleistung $\bar{D}(a)$ (rd/Jahr)	Radius a des Konglomerates (μm)	Mittlere Dosisleistung $\bar{D}(a)$ (rd/Jahr)
2,82	6,05	12,81	216,38
4,74	23,83	14,22	263,71
6,06	43,73	15,84	315,59
7,26	66,88	17,73	383,87
8,28	90,21	20,07	464,97
9,32	116,87	23,02	569,84
10,49	148,24	26,99	729,75
11,60	180,26	30,84	859,26

Tabelle 18 Mittlere Dosisleistung $\bar{D}(a)$ in der Umgebung der Konglomerate als Funktion des Radius (Kaninchen-Leber).

3.2.4. Berechnung der mittleren Organdosisleistung

Die mittlere Organdosisleistung $\bar{D}(a)$ wurde wiederum nach Gleichung 5 bestimmt (Tabelle 19) und für die jeweilige Versuchsdauer in Abbildung 36 dargestellt. Auch hier zeigt sich, daß die mittlere Organdosisleistung innerhalb der Fehlerbreite für den beobachteten Zeitraum konstant bleibt.

Dauer der ThO ₂ -Speicherung (Tage)	Mittlere Organdosis- leistung $\bar{D}(a)$ (rd/Jahr)	Dauer der ThO ₂ -Speicherung (Tage)	Mittlere Organdosis- leistung $\bar{D}(a)$ (rd/Jahr)
1	4,034	84	4,635
3	3,483	103	4,639
10	3,585	151	3,165
20	3,709	221	3,436
54	3,512	326	2,755
62	3,127	392	3,505

Tabelle 19 Mittlere Organdosisleistung $\bar{D}(a)$ in der Leber des Kaninchens als Funktion der Dauer der Thorotrastspeicherung.

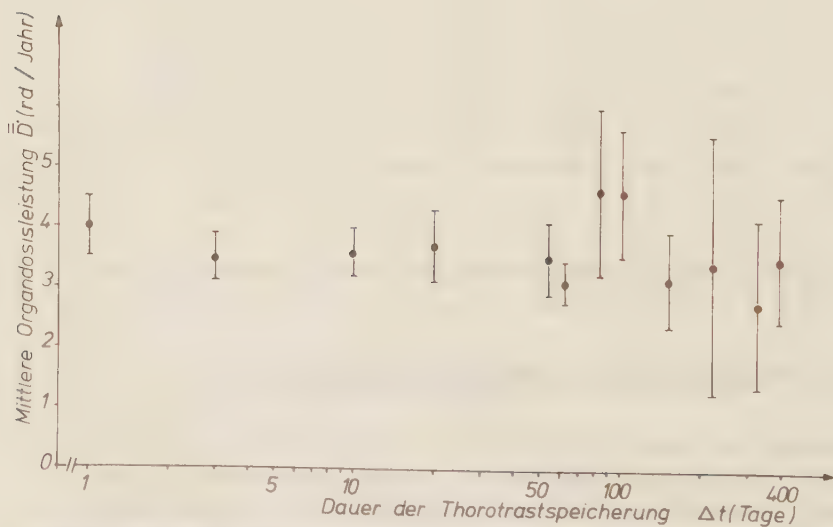


Abbildung 36 Mittlere Organdosisleistung $\bar{D}(a)$ als Funktion der Dauer der Thorotrastspeicherung (Kaninchen-Leber).

4. Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Es wurden Versuche an Mäusen und Kaninchen durchgeführt, um die mittlere Strahlendosis in der Umgebung von kugelsymmetrisch angenommenen ThO_2 -Konglomeraten verschiedener Radien und die Strahlendosis als Funktion des Abstandes von diesen Konglomeraten zu ermitteln. Dazu wurde den Tieren radioaktives Kolloid (Thorotrast aus eigener Herstellung, Thorotrast der Firma TESTAGAR) und nicht-radioaktives Kolloid (Zirkonotrast) injiziert. Die Tiere wurden nach unterschiedlicher Versuchsdauer getötet, ihre Lebern wurden elektronenmikroskopisch (Maus) und lichtmikroskopisch (Kaninchen) untersucht.

Die Konglomerate wurden entsprechend ihrer Größe ausgezählt und verschiedenen Flächenklassen zugeordnet. Hierbei zeigte sich, daß es in Lebergewebe von Maus und Kaninchen mit zunehmender Dauer der Thorotrastspeicherung zu einer Konglomerierung der Teilchen kommt: Der relative Anteil der kleinen Teilchen an der Gesamtzahl nimmt bei beiden Tierarten als Funktion der Zeit nach Applikation des Kolloids ab.

Die mittlere Selbstabsorption der beim Zerfall von ^{232}Th und Folgeprodukten emittierten α -Teilchen in Konglomeraten von Lebergewebe von Maus, Mensch und Kaninchen wurde in Anlehnung an Überlegungen von KATO berechnet. Den Berechnungen der mittleren Selbstabsorption in Lebergewebe vom Menschen wurden die Radien der bei der Maus beobachteten Konglomerate zugrunde gelegt. Durch die unterschiedlichen Aktivitätsverhältnisse bei Maus und Mensch zwischen ^{232}Th und seinen Folgeprodukten kommt es zu den errechneten höheren Werten für die mittlere Selbstabsorption beim Menschen bei gleicher Konglomeratgröße und demnach gleicher Selbstabsorption f_1 für die einzelnen ^{232}Th -Folgeprodukte.

Die Werte der mittleren Selbstabsorption beim Kaninchen lassen sich schwer mit den für Maus und Mensch berechneten vergleichen, da beim Kaninchen - durch die Methode der Konglomeratgrößenbestimmung bedingt - von wesentlich größeren Konglomeratradien ausgegangen werden mußte.

Da die Werte der mittleren Selbstabsorption direkt in die Berechnung der mittleren Dosisleistung in der Umgebung der Konglomerate eingehen, führen auch hier die unterschiedlichen Aktivitätsverhältnisse zu höheren Werten der mittleren Dosisleistung beim Menschen gegenüber denen bei der Maus. Die Werte der mittleren Dosisleistung beim Kaninchen lassen sich nur größenordnungsmäßig mit denen bei Maus und Mensch vergleichen.

Aus den Ergebnissen der Dosisberechnungen folgen die Werte der Dosisleistung für Zellen und deren Strukturen wie Zellmembran, Kern und Organellen. Als Beispiel (siehe Tabelle 11): Eine Zellstruktur einer menschlichen Leberzelle im Abstand $0,1\mu\text{m}$ von einem ThO_2 -Teilchen mit Radius $0,045\mu\text{m}$ erhält im Laufe eines Jahres eine Dosis von 40 rd. Befindet sich die gleiche Struktur in gleichem Abstand jedoch von einem Konglomerat mit Radius $1,78\mu\text{m}$, dann erhält sie eine Dosisleistung von 3730 rd/Jahr! Im Abstand von $16\mu\text{m}$ beträgt die Strahlendosisleistung je nach Konglomeratgröße zwischen 7 und 29 rd/Jahr. Für die Annahme in Abbildung 37, daß ein Teilchen der Flächenklasse 4 (Radius $1,78\mu\text{m}$) nahe am Zellkern liegt (Abstand d_1), läßt sich die Dosisleistung, die ein Leberzellkern erhält, berechnen. Diese Annahme wird durch die zur Auszählung angefertigten elektronenmikroskopischen Aufnahmen gestützt, nach denen sich in den Leberzellen der Maus das dem Kern am nächsten gelegene Teilchen der Flächenklasse 4 in einem Abstand von $0,181\mu\text{m}$ befindet. Überträgt man diesen Befund auf menschliche Leberzellen und nimmt man einen Zellkerndurchmesser von $10\mu\text{m}$ an, dann beträgt die Kerndosisleistung zwischen 2600 (im Abstand d_1) und 60 rd/Jahr (im Abstand d_2). Befindet sich ein Teilchen der Flächenklasse 4 an der Zellmembran, z.B. wenn es in die Zelle inkorporiert wird, dann beträgt die Dosisleistung dort 3730 rd/Jahr. Der Mittelpunkt des Kerns der benachbarten Leberzelle befindet sich in einem Abstand d_3 von ungefähr $15\mu\text{m}$. Dort herrscht eine Dosisleistung von etwa 30 rd/Jahr.

Es bleibt aber die Frage zu klären, bei welcher Strahlendosisleistung es zu einem völligen Untergang einer Zelle kommt; noch wichtiger wäre es zu wissen, durch welche Strahlendosis die Zelle so geschädigt wird, daß sie entartet und zu den nach ThO_2 -Applikation beim Men-

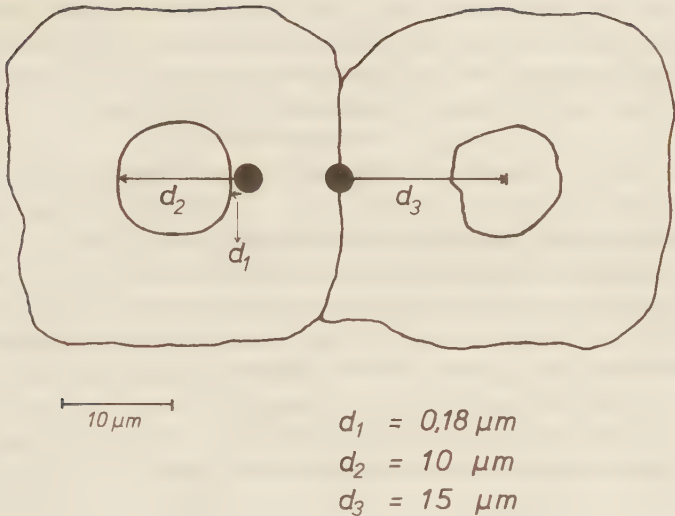


Abbildung 37 Schematische Darstellung einer angenommenen Lage von Konglomeraten der Flächenklasse 4 in Leberzellen.

schen beobachteten malignen Erkrankungen der Leber führt. KOLETZKI und GUSTAFSON (KOLETZKI et al. 1952) geben eine Nekrosedosis für Rattenlebern von 2500-12000 rd (entsprechend 2500-12000 rem) nach intravenöser Applikation von radioaktivem kolloidalem Gold und einer minimalen Versuchsdauer von 2 Monaten an. POHLE und BUNTING (POHLE et al. 1932) hatten schon früher gleiche Beobachtungen gemacht. Auch GUIMARES und LAMERTON (GUIMARES et al. 1956) beobachteten nach Injektion von 0,1 ml Thorotrast und einer Versuchsdauer von 6 Monaten Hepatome und Reticuloendotheliome in Mäuselebern. Sie geben eine mittlere Leberdosis von 20 rep/Woche, entsprechend 863,2 rem/Jahr, an. Unterstellt man eine relative biologische Wirkung - RBW - von 4 bis 10 als Bewertung der biologischen Wirkung von α -Teilchen, dann dürfte die Äquivalentdosisleistung in dem oben angegebenen Beispiel für einen Zellkern zwischen 4×2600 und 10×2600 rem/Jahr liegen.

Diese Ergebnisse berechtigen zu der Annahme, daß Zellen, die Thorotrastkonglomerate der Flächenklasse 4 (für die hier diskutierten Be-

dingungen) inkorporiert haben, eine so hohe Strahlendosis im Verlauf eines Jahres erhalten, daß sie nekrotisch werden. Nach welcher Dosis und Dosisleistung eine maligne Entartung auftritt, läßt sich allerdings aus den vorgelegten Ergebnissen nicht ableiten.

Die mittlere Organdosisleistung wurde aus den Ergebnissen der Berechnung der Dosisleistung in der Umgebung von Konglomeraten unterschiedlichen Durchmessers unter Berücksichtigung einer Wichtung ermittelt. Es zeigte sich, daß die mittlere Organdosisleistung in der Leber von Maus und Kaninchen über die Versuchszeit konstant ist. Diese Befunde entsprechen Ergebnissen von Untersuchungen an Kaninchen, wonach die Ausscheidung des radioaktiven Kolloids vernachlässigbar klein ist und in der Größenordnung $\leq 10\%$ liegt. (KAUL 1969). Auch FÖLL hat an den Organen Leber und Milz der Maus eine über die Versuchszeit konstante ^{232}Th -Aktivität des Gesamtorgans gemessen. (FÖLL 1977).

5. Literatur

- FÖLL, U. 1977: Gamma-spektrometrische und histoautoradiographische Untersuchungen zur Kinetik von kolloidalem Thorotrast. Med. Dissertation, Freie Universität Berlin, (1976)
- GRAMPA, G. 1967: Liver distribution of colloidal thorium dioxide and development of liver epithelial tumor of rats. Ann. N. Y. Acad. Sci. 145, 738-747, (1976)
- GRILLMAIER, R. 1964: in "Assessment of radioactivity in man" IAEA
MUTH, H. (1964) Vol. II, 473
- GUIMARES, I. P. 1956: Further experimental observations on the late
LAMERTON, L. F. effects of Thorotrast administration.
Brit. J. Cancer 10, (1956)
- HAMPTON, J. C. 1967: The distribution of colloidal thorium dioxide
ROSARIO, B. in mouse liver after intravenous injection.
Ann. N. Y. Acad. Sci 145, 533-544, (1967)
- HINDRINGER, B. 1972: Erfassung morphologischer Veränderungen von
ABMAYR, W. Thorotrastkonglomeraten durch elektronische
KAUL, A. Bildanalyse. Verh. Dtsch. Ges. Path. 56,
452-457, (1972)
- IAEA 1965: "The dosimetry and toxicity of Thorotrast"
Papers given at a meeting jointly sponsored
by the international atomic energy agency and
the World Health Organisation Vienna 4-7 oct.
1965. A technical report published by the international atomic energy agency Vienna 1968
- JAFFE, R. 1929: Fortschr. Geb. Röntgenstrahlen 40, 692, (1929)

- KATO, Y. 1967: Determination of thorium amount in Thorotrast patients. Nippon, acta radiol. tonus 2 b Fasc. 12, (1967)
- KAUL, A. 1963: in "Radioactivity in man" 2nd Symp., Chicago/III (1962); Proceedings. (1963)
- KAUL, A. 1965: Inauguraldissertation, Frankfurt/M. (1965)
- KAUL, A. 1969: Physikalische und biologische Probleme bei der Thorotrastapplikation. Habilitation, Freie Universität Berlin, (1969)
- KLEIN-EPPHARDT, C. 1974: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Kaninchenlebern nach intralienaler und intravenöser Injektion von Thorotrast. Med. Dissertation, Freie Universität Berlin (1974)
- KLUGE, T. 1969: Ultrastructural localization of Thorotrast
HOVIG, T. in the reticuloendothelial system.
Amer. J. Pathol. 54, 355-371, (1969)
- KOLETZKI, S. 1952: Liver damage in rats from radioactive col-
GUSTAFSON, G. loidal gold. Lab investigations I, (1952)
- NEW YORK 1967: Distribution, retention and late effects of thorium dioxide. Annals of the New York Academy of Sciences Vol. 145, art. 3, 11 dec. (1967)
- OKA, M. 1929: Fortschr. Geb. Röntgenstrahlen 497, (1929)
- POHLE, E. A. 1932: Studies of the effect of roentgen rays on
BUNTING, C. H. the liver: Histological changes in the liver of rats following exposure to single graded

doses of filtered roentgen rays.

Acta radiol. 13, 117 (1932)

- RUNDO, J. 1958: Ph. D. Thesis, London (1958)
- RISO 1973: Report 294, Danish Atomic Energy Commission
Research Establishment Riso, Proceedings of
the third international meeting on the toxic-
ity of Thorotrast, held at the fusion insti-
tute Copenhagen 25-27 april (1973)
- SAMPAIO, M. M. 1956: The use of Thorotrast for electron micros-
copic study of phagocytosis.
Anat. Rec. 124, 501-518, (1956)
- TESSMER, C. F. 1967: Thorotrast localization by light and elec-
tronic microscopy
CHANG, J. P. Ann. N. Y. Acad. Sci. 145, 545-576, (1967)
- WEISER, A. 1930: Wiener klin. Wochenschr. 80, 1427, (1930)
- WISSE, E. 1973: Kupffer cell reactions in rats liver under
various conditions as observed in the elec-
tron microscope. J. Ultrastructure Research
46, 499-520, (1974)
- WISSE, E. 1973: Observations on the fine structure and per-
oxidase cytochemistry of normal rat liver
Kupffer cells. J. Ultrastructure Research
46, 393-426, (1974)

Herrn Prof. Dr. A. Kaul danke ich herzlich für die Stellung des Themas sowie für die jederzeit gewährte Unterstützung.

Für die verständnisvolle Hilfe bei der Auswertung der elektronenmikroskopischen Aufnahmen danke ich Herrn Prof. Dr. H.-J. Stolpmann.

Mein Dank gilt ferner Frau Hindorf, Frau Stork und Herrn Born für die Unterstützung bei der Erlernung der Technik der Elektronenmikroskopie sowie der Anfertigung der Schnitte und deren Abbildungen.

Für die sorgfältige Anfertigung der Zeichnungen danke ich Frau Kegel.

Lebenslauf

- 3.10.51 in Berlin geboren
18. 1.71 Reifeprüfung am Französischen Gymnasium Berlin
1. 4.71 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
14. 3.72 Naturwissenschaftliche Vorprüfung an der Freien Universität Berlin
17. 4.75 Ärztliche Vorprüfung an der Freien Universität Berlin
- 29.10.76 Ärztliche Prüfung an der Freien Universität Berlin
- 1.11.76 Medizinalassistentin auf der chirurgischen Abteilung des Rittberg-Krankenhauses, Berlin-Lichterfelde

